



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTADE DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

# **Síntesis Estereocontrolada de Retinoides mediante Reacciones de Compuestos Orgánicos de Silicio Catalizadas por Metales de Transición**

**Julián Bergueiro Álvarez**

Santiago de Compostela,

Enero 2013



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTADE DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

**Síntesis Estereocontrolada de Retinoides  
mediante Reacciones de Compuestos  
Orgánicos de Silicio Catalizadas por  
Metales de Transición**

Memoria que para optar al Grado de Doctor en  
Ciencias Químicas por la Universidad de Santiago  
de Compostela, presenta:

**Julián Bergueiro Álvarez**

Santiago de Compostela,

Enero 2013







DOÑA SUSANA LÓPEZ ESTÉVEZ PROFESORA TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Certifica:

Que la memoria adjunta titulada **“Síntesis Estereocontrolada de Retinoides mediante Reacciones de Compuestos Orgánicos de Silicio Catalizadas por Metales de Transición”**, que para optar al Grado de Doctor en Química presenta Don Julián Bergueiro Álvarez, ha sido realizada bajo su dirección en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica.

Considerando que constituye trabajo de Tesis, autoriza su presentación en la Universidad de Santiago de Compostela.

Y para que así conste, expide el presente certificado en Santiago de Compostela, a 17 de Enero de 2013.

Fdo.: Susana López Estévez



*A mis padres*



故きを温ねて新しきを知る

*Estudiando el pasado se aprende lo nuevo*



<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1. RETINOIDES. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN .....	1
2. PROTEÍNAS FOTORRECEPTORAS.....	4
2.1. BACTERIORRODOPSINA .....	6
2.1.1. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN.....	6
2.1.2. BOMBEO DE PROTONES Y FOTOCICLO .....	8
2.1.3. APLICACIONES DE BACTERIORRODOPSINA .....	11
2.2. RODOPSINA Y VISIÓN.....	12
2.2.1. CÉLULAS FOTORRECEPTORAS .....	12
2.2.2. RODOPSINA: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN.....	14
3. RETINOIDES SINTÉTICOS DE INTERÉS BIOLÓGICO.....	19
3.1. ANÁLOGOS CON MODIFICACIONES EN LOS METILOS DE LA CADENA POLIÉNICA .....	19
3.1.1. TRANS-RETINAL .....	19
3.1.2. 11-CIS-RETINAL.....	22
3.2. ANÁLOGOS HALOGENADOS EN LA CADENA POLIÉNICA.....	24
3.2.1. TRANS-RETINAL .....	24
3.2.2. 11-CIS-RETINAL.....	25
3.3. ISOTOPÓMEROS EN LA CADENA POLIÉNICA .....	26
4. SÍNTESIS DE RETINOIDES .....	27
4.1. FORMACIÓN DE DOBLES ENLACES C=C .....	27
4.1.1. REACCIONES DE OLEFINACIÓN .....	27
4.1.2. REACCIONES DE CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y VARIANTES.....	31
4.2. FORMACIÓN DE ENLACES SENCILLOS .....	33
4.2.1. REACCIÓN DE STILLE .....	34
4.2.2. REACCIÓN DE SUZUKI .....	37
4.2.3. REACCIÓN DE CADIOT-CHODKIEWICZ .....	40
4.2.4. REACCIÓN DE SONOGASHIRA .....	40
4.3. OTROS MÉTODOS.....	42
5. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO CATALIZADAS POR METALES DE TRANSICIÓN ....	43
5.1. REACCIÓN DE HIYAMA .....	45
5.1.1. PRIMEROS ACOPLAMIENTOS: TRIALKILSILANOS Y HALOSILANOS.....	46
5.1.2. ACOPLAMIENTO DE SILANOS OXIGENADOS.....	47
5.1.2.1. Organosiloxanos .....	47
5.1.2.2. Organosilanoles .....	50
5.1.2.3. Silil éteres cíclicos .....	54
5.1.3. ACOPLAMIENTO DE “SAFETY-CATCH” SILANOLES .....	55
5.1.3.1. Silaciclobutanos.....	56
5.1.3.2. Hidruros de silicio.....	57
5.1.3.3. Bencilsilanos.....	58
5.1.3.4. Fenilsilanos .....	61
5.1.3.5. Fluorofenilsilanos .....	62
5.1.3.6. [2-(Hidroximetil)fenil]silanos.....	63
5.1.3.7. 2-Tienilsilanos .....	65
5.1.3.8. 2-Piridilsilanos .....	67

5.1.3.9. Alilsilanos .....	68
<b>5.2. SÍNTESIS DE VINILSILANOS.....</b>	<b>70</b>
5.2.1. A PARTIR DE ALQUINOS .....	70
5.2.1.1. Hidrosililación .....	70
5.2.1.1.1. Hidrosililación radicalaria .....	71
5.2.1.1.2. Hidrosililación catalizada por ácidos de Lewis .....	72
5.2.1.1.3. Hidrosililación catalizada por metales de transición .....	72
5.2.1.1.3.1. Hidrosililación de alquinos terminales .....	72
<b>a) Hidrosililación <i>syn</i> y <i>anti</i>-Markovnikov .....</b>	<b>72</b>
<b>b) Hidrosililación <i>anti</i> y <i>anti</i>-Markovnikov.....</b>	<b>78</b>
<b>c) Hidrosililaciones estereodivergentes .....</b>	<b>80</b>
<b>d) Hidrosililación <i>anti</i> y Markovnikov .....</b>	<b>82</b>
5.2.1.1.3.2. Hidrosililación de alquinos internos .....	84
<b>a) Hidrosililación <i>syn</i> .....</b>	<b>84</b>
<b>b) Hidrosililación <i>anti</i>.....</b>	<b>87</b>
5.2.1.1.3.3. Hidrosililación intramolecular de alquinos internos: síntesis de silil éteres cíclicos. ....	90
5.2.1.2. Sililcupración de alquinos.....	91
5.2.1.3. Sililcarbociclación .....	92
<b>5.2.2. A PARTIR DE ALQUINILSILANOS .....</b>	<b>92</b>
5.2.2.1. Reducción de alquinilsilanos .....	92
5.2.2.1.1. Reductores <i>cis</i> selectivos .....	92
5.2.2.1.2. Reductores <i>trans</i> selectivos .....	94
5.2.2.2. Carbometalación de alquinilsilanos .....	95
<b>5.2.3. A PARTIR DE VINILSILANOS TERMINALES .....</b>	<b>95</b>
5.2.3.1. Metátesis .....	95
5.2.3.2. Reacción de Heck .....	96
5.2.3.3. Acoplamiento sililativo.....	97
<b>5.2.4. A PARTIR DE HALUROS DE ALQUENILO .....</b>	<b>98</b>
5.2.4.1. Acoplamiento cruzado con hidruros de silicio .....	98
5.2.4.2. Metalación seguida de atrapado con electrófilos de silicio .....	99
<b>5.2.5. A PARTIR DE ALDEHIDOS .....</b>	<b>100</b>
5.2.5.1. Reacción de Peterson.....	100
5.2.5.2. Reacción de Takai.....	100
<b>5.2.6. A PARTIR DE OTROS VINILSILANOS .....</b>	<b>101</b>
<b>II. DESARROLLO .....</b>	<b>103</b>
1. EL ACOPLAMIENTO DE HIYAMA EN LA SÍNTESIS ESTEREOCONTROLADA DE RETINOIDES .....	107
1.1. OBJETIVO .....	109
1.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	111
1.2.1. SÍNTESIS DE LOS FRAGMENTOS ELECTRÓFILOS “C14” .....	111
1.2.2. SÍNTESIS DE LOS DIENILSILANOS <b>16</b> , <b>16'</b> y <b>17</b> , <b>17'</b> .....	112
1.2.3. SÍNTESIS DE LOS <i>TRANS</i> - Y LOS 11- <i>CIS</i> -RETINIL ÉTERES <b>5-12</b> POR ACOPLAMIENTO DE HIYAMA. ....	125
1.2.4. SÍNTESIS DE <i>TRANS</i> -RETINOL ( <b>4</b> ) Y 11- <i>CIS</i> -RETINAL ( <b>1</b> ).....	129
1.3. CONCLUSIONES .....	130



2. SÍNTESIS ESTEREOCONTROLADA DE RETINOIDES MEDIANTE SEMIRREDUCCIÓN DE DIDESHIDRO RETINOIDES PRECURSORES .....	135
2.1. OBJETIVO .....	137
2.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	139
2.2.1. SÍNTESIS DE LOS 11,12-DIDESHIDRO RETINOIDES <b>35, 36 Y 36'</b> .....	139
2.2.2. SEMIRREDUCCIÓN SELECTIVA DE LOS 11,12-DESHIDRO RETINOIDES .....	140
2.2.2.1. Reducción directa .....	140
2.2.2.2. Hidrosililación/Protodesililación .....	140
2.2.3. FUNCIONALIZACIÓN DE LOS SILILRETINOIDES .....	145
2.2.3.1. Intercambio silicio-halógeno .....	146
2.2.3.2. Acoplamiento de Hiyama .....	147
2.3. CONCLUSIONES .....	152
3. SÍNTESIS DE 11-MONO, 12-MONO Y 11,12-DIDEUTERORETINALES .....	155
3.1. OBJETIVO .....	157
3.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	159
3.2.1. SÍNTESIS DE 11-CIS-DEUTERORETINOIDES .....	159
3.2.2. SÍNTESIS DE TRANS-DEUTERORETINOIDES .....	163
3.3. CONCLUSIONES .....	166
<b>III. EXPERIMENTAL .....</b>	<b>169</b>
1. MÉTODOS GENERALES .....	171
2. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL .....	171
3. TABLAS DE ASIGNACIÓN .....	231
4. ESPECTROS 260 .....	
<b>IV. PUBLICACIONES .....</b>	<b>355</b>



## Abreviaturas y Acrónimos

ac.	acuoso
Ac	acetato
acac	acetilacetato
AE	alil éter
anh.	anhidro
Asp	ácido aspártico
atm	atmósfera
BDMS	bencildimetilsilano
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BLUF	sensores de luz-azul usando flavín adenín dinucleótido
bR	bacteriorrodopsina
BSP	base de Schiff protonada
°C	grado centígrado
c	cuartete
cat.	catalizador
COD	1,5-ciclooctadieno
Cp	ciclopenta-1,3-dieno
Cp*	1,2,3,4,5-pentametilciclopenta-1,3-dieno
Cy	ciclohexano
Cys	cisteína
d	débil (banda de IR)
d	doblete (RMN)
dba	dibencilidenacetona
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
dd	doble doblete (RMN)
ddd	doble doblete de dobletes (RMN)
DEPT	incremento no distorsionado por transferencia de polarización
DHP	2,3-dihidro-4 <i>H</i> -pirano
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	dimetil éter
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida

## Abreviaturas y acrónimos

DMSO	dimetilsulfóxido
dt	doble triplet (RMN)
DVDS	1,3-diviniltetrametildisiloxano
EM	espectro de masas
EMAR	espectro de masas de alta resolución
equiv.	equivalentes
ESI	ionización por electrospray
f	fuerte (banda de IR)
FTIR	espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier
GABA	ácido $\gamma$ -aminobutírico
GDP	guanosín difosfato
gHMBC	correlación de multiples enlaces heteronucleares con selección de gradiente
Glu	ácido glutámico
GMPc	guanosín monofosfato cíclico
GP	grupo protector
GPCR	receptor asociado a proteínas G
GTP	guanosín trifosfato
h	hora/s
Hex	hexilo
HFIP	hexafluoro-2-propanol
HMPA	hexametilfosforamida
HOOP	hidrógeno fuera de plano
HPLC	cromatografía líquida de alta eficacia
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
HSQC	correlación cuántica simple heteroatómica
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	hertzio
IPr	bis(2,6-diisopropilfenil)imidazo-2-ilideno
IQ	ionización química
IR	espectro infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
<i>J</i> <sub>C-F</sub>	constante de acoplamiento carbono-flúor
KHMDS	bis(trimetilsilil)amiduro de potasio
LAH	hidruro de litio y aluminio

LDA	diisopropilamiduro de litio
Lindlar	catalizador de paladio heterogéneo (Pd (5%) precipitado en $\text{CaCO}_3$ y tratado con $(\text{AcO})_2\text{Pb}$ y quinoleína)
Lys	lisina
m	multiplete (RMN)
$m/z$	relación masa/carga
$\text{M}^+$	ión molecular
MAS(RMN)	espectroscopía de resonancia magnética nuclear con giro al de ángulo mágico en estado sólido
mmHg	milímetro(s) de mercurio
MS	espectrometría de masas
$\text{MS4}\text{\AA}$	moléculas sieves de 4 $\text{\AA}$
min	minuto/s
MOMCl	clorometoximetilo
MOMH	metoximetilo
MW	microondas
NMP	1-metil-2-pirrolidinona
NOE	efecto nuclear Overhauser
NOESY	espectroscopía bidimensional de efecto nuclear Overhauser
Np	naftilo
p.	página
$p$	para
$p$ -cimenol	1-metil-4-(1-metiletil)benceno
[Pd]	catalizador de paladio
PDE	fosfodiesterasa
pH	$-\log [\text{H}^+]$
Ph	fenilo
PPTS	$p$ -toluensulfonato de piridinio
Pr	propilo
Pro	prolina
$p$ -TsOH	ácido 4-metilbencenosulfónico
$p$ pr	pharaonis foborodopsina
Py	piridina
q	quintuplete (RMN)
RA	ácido retinoico

RAR	receptor de ácido retinoico
RDH	retinol deshidrogenasa
Red-Al	bis-(2-metoxietoxi)hidruro de aluminio sódico
Rh	rodopsina
RMN	resonancia magnética nuclear
ROS	segmento externo del bastoncillo
RXR	receptor de retinoide X
s	singlete (RMN)
s	strong (IR)
SEM	microscopía electrónica de barrido
t	tiempo
t	triplete (RMN)
T	temperatura
ta	temperatura ambiente
TASF	difluorotrimetilsilicato de tris(dietilamino)sulfonio
TBAB	bromuro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBAOH	hidróxido de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBAT	difluorotrifenisilicato de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBOK	<i>tert</i> -butóxido potásico
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
TBS	tributilsilano
td	triplete de dobletes (RMN)
TEAF	fluoruro de tetraetilamonio
TES	trietilsilano
Tf	triflato (trifluorometanosulfonilo)
TFA	ácido 2,2,2-trifluoroacético
TFP	tri-2-furilfosfina
Th	tienilo
THF	tetrahidrofurano
THPO	tetrahidropiraniloxi
TMAF	fluoruro de tetrametilamonio
TMS	trimetilsililo o tetrametilsilano (RMN)
TMSCl	cloruro de trimetilsililo

TMSOK	trimetilsilanolato potásico
TOF	tiempo de vuelo (sistema de detección)
UV	ultravioleta
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2'-4'-6'-triisopropilbifenilo
$\lambda_{\text{max}}$	longitud de onda con el máximo de absorción
$\Delta$	calor
$\phi$	rendimiento cuántico
$\delta$	desplazamiento químico (ppm)
$\nu$	frecuencia de vibración ( $\text{cm}^{-1}$ )





# **I. INTRODUCCIÓN**



# 1. RETINOIDES. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

El término *retinoide* se utiliza para designar colectivamente a aquellos compuestos relacionados estructural y/o funcionalmente con la vitamina A (*trans*-retinol), con independencia de su origen (natural o sintético) y/o de su actividad biológica.<sup>1</sup>

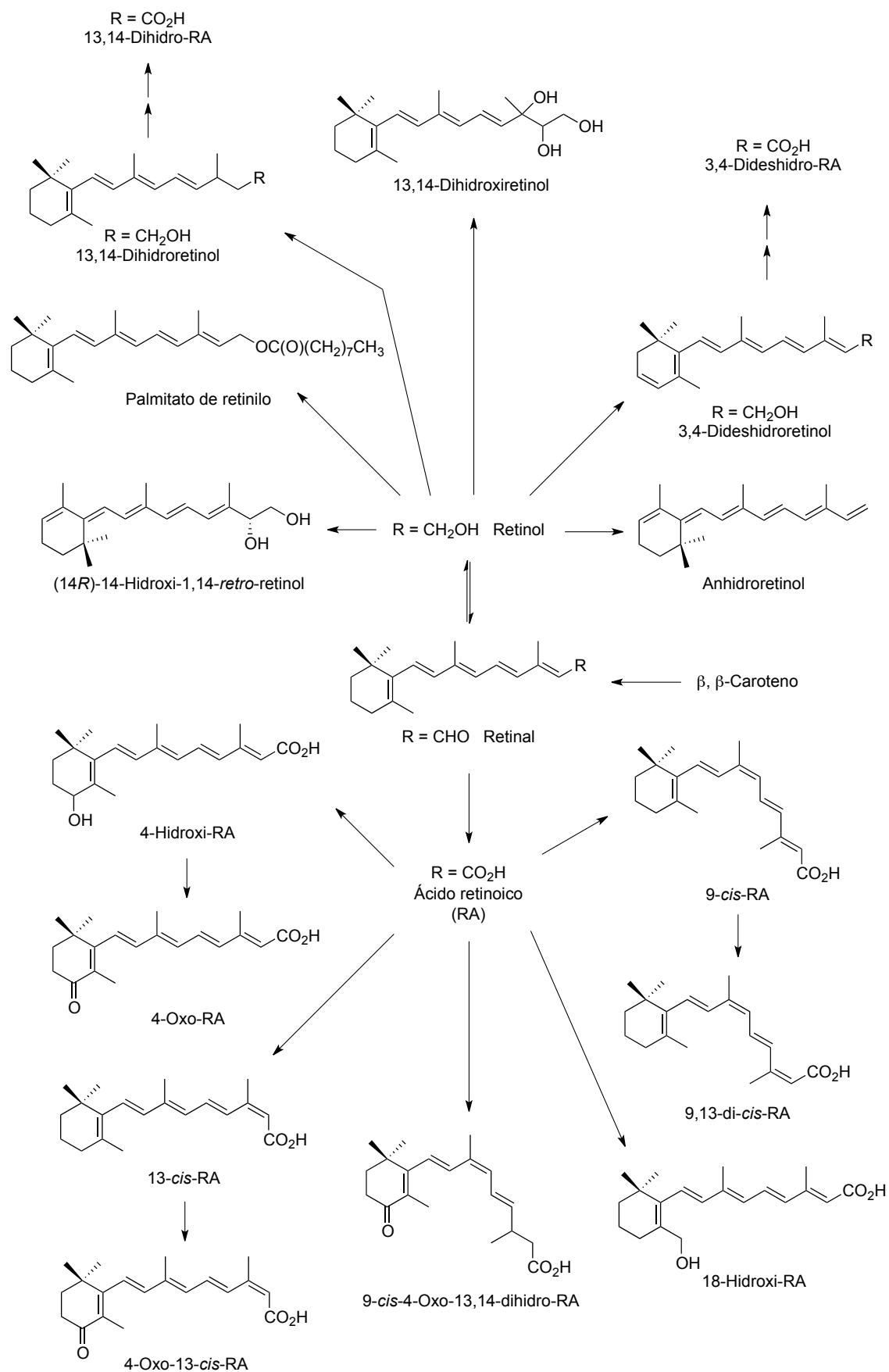
Los retinoides naturales se caracterizan por poseer en su estructura un anillo hidrofóbico, una cadena poliénica central, que puede presentar diferentes geometrías, y un grupo terminal polar.

La familia de los retinoides naturales incluía tradicionalmente al retinol, retinal, sus isómeros 11-*cis* y 13-*cis* y al ácido retinoico. Posteriormente se han ido añadiendo nuevos miembros que presentan diversas modificaciones estructurales (Esquema 1).<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Monografías generales: a) *The Retinoids*; Sporn, M. B.; Roberts, A. B.; Goodman, D. S.; Academic Press: New York, 1984; Vol. 1 & 2. b) Sherman, M. I. *Retinoids and Cell Differentiation*; CRC Press: Boca Raton, FL, 1986. c) Dawson, M. L.; Okamura, W. H. *Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids*; CRC Press: Boca Raton, FL, 1990. d) Packer, L. *Retinoids Part A* en *Methods in Enzymology*. Academic Press: New York, 1990; Vol. 189, p. 223. e) Packer, L. *Retinoids Part B* en *Methods in Enzymology*. Academic Press: New York: 1991; Vol. 190, p. 163. f) Sporn, M. B.; Roberts, A. B.; Goodman, D. S. *The Retinoids: Biology, Chemistry and Medicine*; Raven: New York, 1994. g) Livrea, M. A.; Vidali, G. *Retinoids: From Basic Science to Clinical Applications*; Karger: Basel, 1994. h) Napoli, J. L. *Vitamin A (Retinoids)* en *Encyclopedia of Biological Chemistry*. Lennarz, W. J.; Lane, M. D.; Elsevier: Oxford, 2004; Vol. 4, p. 354.

<sup>2</sup> a) Thaller, C.; Eichele, G. *Nature* **1990**, *345*, 815. b) Buck, J.; Derguini, F.; Levi, E.; Nakanishi, K.; Hämmerling, U. *Science* **1991**, *254*, 1654. c) Heyman, R. A.; Mangelsdorf, D. J.; Dyck, J. A.; Stein, R. B.; Eichele, G.; Evans, R. M.; Thaller, C. *Cell* **1992**, *68*, 397. d) Levin, A. A.; Sturzenbecker, L. J.; Kazmer, S.; Bosakowski, T.; Huselton, C.; Allenby, G.; Speck, J.; Kratzeisen, C.; Rosenberger, M.; Lovey, A.; Grippo, J. F. *Nature* **1992**, *355*, 359. e) Buck, J.; Grün, F.; Derguini, F.; Chen, Y.; Kimura, S.; Noy, N.; Hämmerling, U. *J. Exp. Med.* **1993**, *178*, 675. f) Derguini, F.; Nakanishi, K.; Hämmerling, U.; Chua, R.; Eppinger, T.; Levi, E.; Buck, J. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 18875. g) Blumberg, B.; Bolado, J.; Derguini, F.; Craig, A. G.; Moreno, T. A.; Chakravarti, D.; Heyman, R. A.; Buck, J.; Evans, R. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 4873. h) Achkar, C. C.; Derguini, F.; Blumberg, B.; Langston, A.; Levin, A. A.; Speck, J.; Evans, R. M.; Bolado, J.; Nakanishi, K.; Buck, J.; Gudas, L. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 4879. i) Schmidt, C. K.; Volland, J.; Hamscher, G.; Nau, H. *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, *1583*, 237. j) Moise, A. R.; Kuksa, V.; Blaner, W. S.; Baehr, W.; Palczewski, K. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 27815.



Esquema 1. Metabolitos y derivados de retinol.

Los retinoides participan en procesos fisiológicos fundamentales, estando su actividad biológica exquisitamente relacionada con el estado de oxidación del grupo terminal polar y con la geometría de la cadena poliénica:

**Retinol o vitamina A:** Interviene en procesos tan diversos como el crecimiento, la diferenciación celular y la reproducción,<sup>3</sup> y sirve como precursor natural de otros retinoides.

**Retinal:** Rodopsina (Rh) y bacteriorrodopsina (bR) son proteínas de membrana cuya actividad biológica se inicia con la absorción de un fotón por una base de Schiff protonada (BSP) formada por la apoproteína y un aldehído, el 11-*cis*-retinal para rodopsina y el *trans*-retinal para bacteriorrodopsina. Rh es responsable de la visión, mientras que bR interviene en el bombeo de protones a través de la membrana celular de la bacteria *Halobacterium salinarum*, un sistema biológico que ha inspirado el diseño de nuevos materiales fotocrómicos.

**Ácidos retinoicos:** Están involucrados en el crecimiento celular y en la modulación de la expresión genética. Participan en el desarrollo de embriones de vertebrados y en la diferenciación y el crecimiento celular epiteliales. Regulan la transcripción genética a través de dos familias de receptores nucleares: los receptores del ácido retinoico (RAR), que son activados por el ácido *trans*-retinoico y su isómero el ácido 9-*cis*-retinoico, y los receptores del retinoide X (RXR), que son activados por el ácido 9-*cis*-retinoico.

---

<sup>3</sup> a) Mangelsdorf, D. J.; Thummel, C.; Beato, M.; Herrlich, P.; Schütz, G.; Umesono, K.; Blumberg, B.; Kastner, P.; Mark, M.; Chambon, P.; Evans, R. M. *Cell* **1955**, 83, 835. b) Duong, V.; Rochette-Egly, C. *Biochim. Biophys. Acta* **2011**, 1812, 1023. c) Altucci, L.; Leibowitz, M. D.; Ogilvie, K. M.; de Lera, A. R.; Gronemeyer, H. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2007**, 6, 793. d) Alvarez, S.; Bourguet, W.; Gronemeyer, H.; de Lera, A. R. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2011**, 21, 55.

## 2. PROTEÍNAS FOTORRECEPTORAS

Los receptores son proteínas que se unen específicamente a mensajeros químicos desencadenando una serie de reacciones en la célula que provocan un cambio en la actividad metabólica de ésta. La interacción de un receptor con su mensajero químico es el primer paso de una compleja cadena donde están involucrados varios mensajeros secundarios, proteínas y enzimas. Esta serie de eventos celulares se denomina *transducción*.<sup>4</sup>

Los receptores pueden encontrarse formando parte de la membrana plasmática o en el interior de la célula. Los situados en la membrana plasmática pueden a su vez agruparse en tres superfamilias atendiendo a su estructura y su función: receptores de canales iónicos, receptores unidos a quinasa y receptores acoplados a proteínas G.

Los fotorreceptores, que pueden ser receptores acoplados a proteínas G (en animales) o canales iónicos (en bacterias), son proteínas sensibles a la luz en las que el acontecimiento fotoquímico primario origina un cambio en la configuración del cromóforo. Atendiendo a la naturaleza química de éste, los fotorreceptores pueden clasificarse en fitocromos, rodopsinas, xantopsinas, criptocromos, fototropinas y proteínas BLUF (sensores de luz usando flavín adenín dinucleótido) (Tabla 1).<sup>5</sup>

---

<sup>4</sup> Hancock, J. T. *Cell Signalling*; Addison Wesley Longman: Essex, 1997; Vol. 3, p. 54.

<sup>5</sup> Van der Horst, M. A.; Hellingwerf, K. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 13.

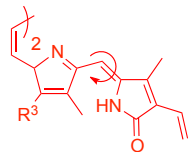
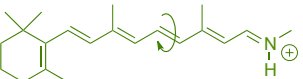
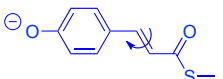
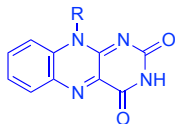
CROMÓFOROS			FAMILIA DE FOTORRECEPTORES	FOTOQUÍMICA
clase	ejemplo	elemento estructural		
tetrapirroles	fitocromobilina		Fitocromos	<i>trans</i> ↔ <i>cis</i>
polienos	retinal		Rodopsinas	<i>trans</i> ↔ <i>cis</i>
	ácido cumárico		Xantosinas	<i>trans</i> ↔ <i>cis</i>
"aromáticos"	flavina		Criptocromos	transferencia electrónica
			Fototropinas	formación de aductos de cisteína
			Proteínas BLUF	transferencia de protones

Tabla 1. Clasificación de los fotorreceptores atendiendo a la naturaleza química del cromóforo.

La familia de fotorreceptores más estudiada y mejor caracterizada es la de las Rodopsinas, en la que el cromóforo es una molécula de retinal. Esta familia incluye proteínas tan importantes como la Rodopsina y la Bacteriorrodopsina.

Rodopsina es una proteína receptora de retinal que pertenece a la superfamilia de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR), una de las familias de proteínas transductoras de señal más amplia, y que incluye a algunos de los receptores sensibles a mensajeros químicos más conocidos (ácido glutámico, GABA, noradrenalina, dopamina, acetilcolina, serotonina, prostaglandinas, adenosina, etc).

Bacteriorrodopsina es una proteína fotorreceptora presente en la membrana de la bacteria *Halobacterium salinarum*. Aún no siendo un receptor asociado a proteínas G, se ha utilizado como modelo de estudio para comprender el funcionamiento de otras proteínas más complejas, debido a su simplicidad y a su facilidad de obtención.

## 2.1. BACTERIORRODOPSINA

### 2.1.1. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Bacteriorrodopsina (bR)<sup>6</sup> es un pigmento producido en grandes cantidades por las arqueobacterias halófilas, un grupo diverso de microorganismos que pueden vivir en ambientes salinos extremos como el mar Muerto, el Great Salt Lake (Colorado, USA) o estanques de evaporación de agua salada. En estos ambientes, las aguas pueden llegar a adquirir un color púrpura intenso que indica el desarrollo masivo (floración) de estas arqueobacterias (Figura 1).

Las halobacterias son organismos heterótrofos y aerobios pero, cuando la alta concentración de NaCl en el ambiente limita la disponibilidad de oxígeno, emplean bR para la



Figura 1. Coloración púrpura de las salinas de la bahía de San Francisco, debida a la floración de halobacterias.

obtención de energía. Bacteriorrodopsina es capaz de utilizar la energía de la luz solar para bombear protones a través de la membrana bacteriana, generando un gradiente electroquímico que conduce a la síntesis de ATP.

Bacteriorrodopsina fue una de las primeras proteínas de membrana para la que se determinó la secuencia de aminoácidos y la estructura tridimensional (mediante difracción de Rayos X y criomicroscopía electrónica de alta resolución).<sup>7</sup> Ello fue posible gracias a la estabilidad especial de esta proteína, que se encuentra en la membrana plasmática formando parches de cristales hexagonales

---

<sup>6</sup> a) Oesterhelt, D.; Stoeckenius, W. *Nature* **1971**, 233, 149. b) Oesterhelt, D.; Stoeckenius, W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1973**, 70, 2853.

<sup>7</sup> a) Henderson, R.; Baldwin, J. M.; Ceska, T. A.; Zemlin, F.; Beckmann, E.; Downing, K. H. *J. Mol. Biol.* **1990**, 213, 899. b) Grigorieff, N.; Ceska, T. A.; Downing, K. H.; Baldwin, J. M.; Henderson, R. *J. Mol. Biol.* **1996**, 259, 393. c) Kimura, Y.; Vassilyev, D. G.; Miyazawa, A.; Kidera, A.; Matsushima, M.; Mitsuoka, K.; Murata, K.; Hirai, T.; Fujiyoshi, Y. *Nature* **1997**, 389, 206. d) Pebay-Peyroula, E.; Rummel, G.; Rosenbusch, J. P.; Landau, E. M. *Science* **1997**, 277, 1676. e) Belrhali, H.; Nollert, P.; Royant, A.; Menzel, A.; Rosenbusch, J. P.; Landau, E. M. *Structure* **1999**, 7, 909. f) Luecke, H.; Schobert, B.; Richter, H.; Cartailler, J.; Lanyi, J. K. *J. Mol. Biol.* **1999**, 291, 899.



bidimensionales, constituidos a su vez por trímeros de bR incrustados en una bicapa lipídica, denominados “membrana púrpura” (Figura 2).

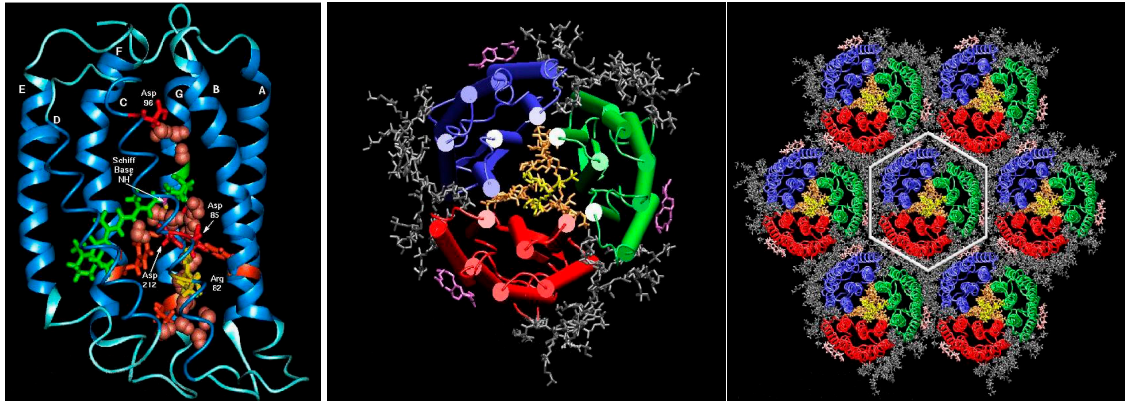


Figura 2. Izquierda: Monómero de bR. Centro: Trímero de bR. Derecha: Disposición de las celdillas hexagonales de la membrana púrpura.

Bacteriorodopsina es un pigmento formado por una apoproteína, bacterioopsina, y un cromóforo, *trans*-retinal. La apoproteína consta de una cadena polipeptídica de 248 aminoácidos distribuidos en siete hélices transmembrales (A-G) orientadas de forma que el extremo C-terminal de la cadena se encuentra en el citoplasma, mientras que el extremo N-terminal se encuentra fuera de la célula.<sup>6c</sup> El cromóforo está unido covalentemente a la cadena polipeptídica formando una base de Schiff protonada (BSP) con el grupo  $\epsilon$ -amino de Lys216, en mitad de la hélice G (Figura 3).

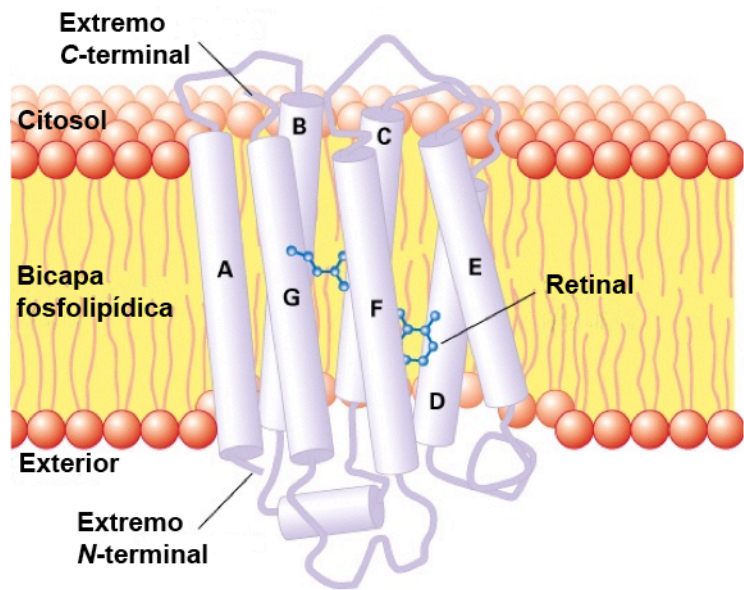


Figura 3. Representación esquemática de bR en la membrana plasmática.

La parte extracelular del canal proteico contiene varios residuos y siete moléculas de agua que forman una red tridimensional de puentes de hidrógeno, implicada tanto en el transporte de protones durante el fotociclo como en la estabilización de la estructura de la proteína en el estado fundamental.

La interacción de la proteína con el cromóforo provoca un máximo de absorción para el pigmento de 568 nm, que exhibe un desplazamiento batocrómico significativo respecto al

máximo de absorción de la base de Schiff protonada de retinal (BSP) con *n*-butilamina en metanol (410 nm). La diferencia entre ambos máximos, expresada en  $\text{cm}^{-1}$ , se define como “desplazamiento de la opsina” (“opsin shift”, OS) y constituye una medida de la interacción proteína-cromóforo.<sup>8</sup>

### 2.1.2. BOMBEO DE PROTONES Y FOTOCICLO

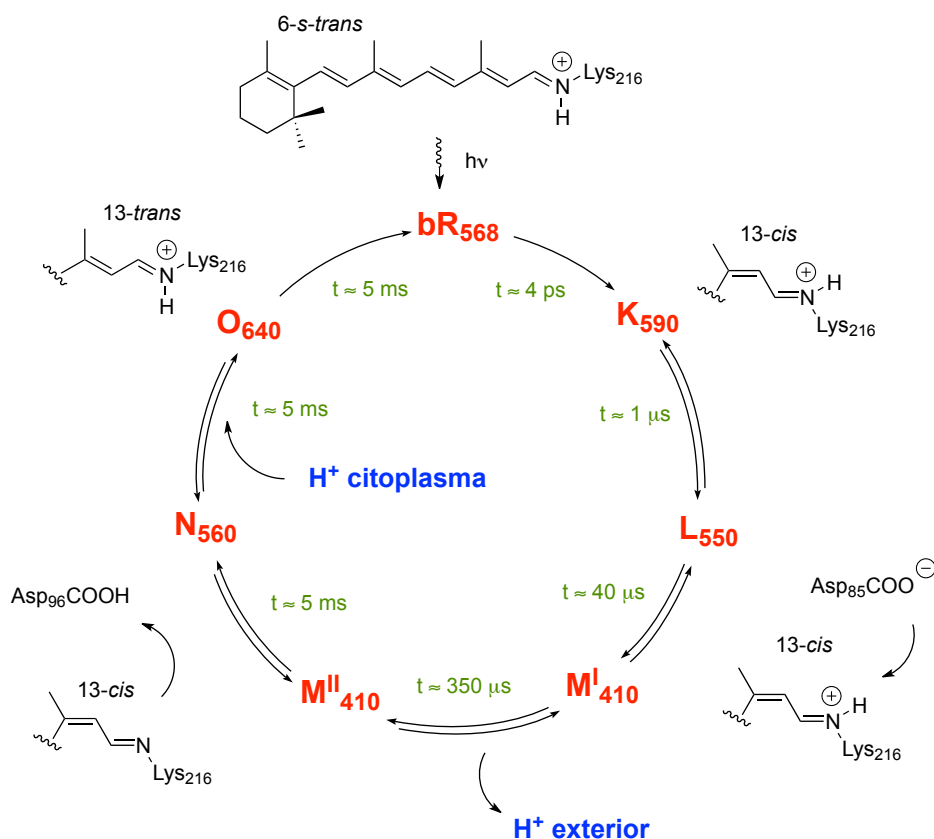
En las últimas tres décadas, bacteriorrodopsina se ha convertido en un modelo esencial para el estudio del transporte activo de protones.

Bacteriorrodopsina funciona como una bomba de protones inducida por la luz que convierte la energía solar en energía química. La absorción de un fotón de luz por el cromóforo (la BSP de *trans*-retinal) origina un fotociclo cuyo resultado es el transporte de un protón desde el interior citoplasmático hasta el exterior celular (Esquema 2). El gradiente de protones genera un potencial electroquímico que es empleado por *Halobacterium salinarum* para la síntesis de ATP.<sup>9</sup>

---

<sup>8</sup> a) Nakanishi, K.; Balog-Nair, V.; Arnaboldi, M.; Tsujimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7945. b) Derguini, F.; Dunn, D.; Eisenstein, L.; Nakanishi, K.; Odashima, K.; Rao, V. J.; Sastry, L.; Termini, J. *Pure & Appl. Chem.* **1986**, *58*, 719. c) Lugtemburg, J.; Muradin-Szweykowska, M.; Heeremans, C.; Pardo, J. A.; Harbison, G. S.; Herzfeld, J.; Griffin, R. G.; Smith, S. O.; Mathies, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3104. d) Hu, J.; Griffin, R. G.; Herzfeld, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 8880. e) Yan, B.; Spudich, J. L.; Mazur, P.; Vaunnam, S.; Derguini, F.; Nakanishi, K. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 29668. f) Houjou, H.; Inoune, Y.; Sakurai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4459.

<sup>9</sup> Artículos y revisiones de interés sobre el mecanismo de bombeo de protones y el fotociclo: a) Lanyi, J. K. *Nature* **1995**, *375*, 461. b) Luecke, H.; Richter, H. T.; Lanyi, J. K. *Science* **1998**, *280*, 1934. c) Lanyi, J. K. *FEBS Lett.* **1999**, *464*, 103. d) Heberle, J.; Fitter, J.; Sass, H. J.; Büldt, G. *Biophys. Chem.* **2000**, *85*, 229. e) Subramaniam, S.; Henderson, R. *Biochim. Biophys. Acta* **2000**, *1460*, 157. f) Lanyi, J. K.; Luecke, H. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2001**, *11*, 415. g) Neutze, R.; Pebay-Peyroula, E.; Edman, K.; Royant, A.; Navarro, J.; Landau, E. M. *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, *1565*, 144. h) Lanyi, J. K.; Schobert, B. *J. Mol. Biol.* **2003**, *328*, 439. i) Hirai, T.; Subramaniam, S. *FEBS Lett.* **2003**, *545*, 2. j) Lanyi, J. K. *Annu. Rev. Physiol.* **2004**, *66*, 665. k) Lanyi, J. K.; Schobert, B. *Biochemistry* **2004**, *43*, 3. l) Lanyi, J. K. *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* **2006**, *1757*, 1012. m) Lanyi, J. K. *Encyclopedia of Chemical Biology*; Begley, T. P.; Wiley: 2009; Vol. 1, p. 178. n) Chen, D.; Lanyi, J. K. *Biophys. J.* **2009**, *100*, 1559. o) Morgan, J. E.; Vakkasoglu, A. S.; Lanyi, J. K.; Lugtemburg, J.; Gennis, R. B.; Maeda, A. *Biophys. J.* **2012**, *103*, 444.



Esquema 2. Representación esquemática del fotociclo de bR. Se muestran los distintos estados intermedios, sus máximos de absorción y sus tiempos de vida media.

A lo largo del fotociclo, para el que se han identificado espectroscópica y cristalográficamente varios intermedios (**K**, **L**, **M**, **N** y **O**) y subestados, con máximos de absorción y tiempos de transición característicos, bR sufre una serie de cambios estructurales que afectan tanto al polieno como a la proteína.

Inicialmente la absorción de un fotón provoca la isomerización de la BSP de *trans*-retinal a su isómero 13-*cis* en la transición de bR<sub>568</sub> a **K**<sub>590</sub>. El estado **K** es el primer intermedio tras la fotoisomerización y posee una elevada energía. Las siguientes etapas son de naturaleza térmica y llevan a cabo la reisomerización de 13-*cis*-15-*anti*-retinal a la configuración inicial *trans*-retinal (Esquema 2 y Figura 4). En el estado **L**<sub>550</sub> se producen pequeños cambios conformacionales en torno a los enlaces C<sub>13</sub>=C<sub>14</sub> y C<sub>15</sub>=N, que culminan en la transferencia de un protón desde la base de Schiff al residuo Asp85, a través de la molécula de agua señalada como 402 (Figura 4), que define la transición **L**<sub>550</sub> a **M**<sup>I</sup><sub>410</sub>, en el que se produce un gran desplazamiento hacia el azul del máximo de absorción del pigmento. En bR natural y en condiciones fisiológicas, se libera un protón al medio extracelular, presumiblemente desde una agrupación que forman Glu194 y Glu204 y moléculas de agua. La transición de **M**<sup>I</sup> a **M**<sup>II</sup> se entiende como un cambio geométrico en la parte citoplasmática de la proteína y se inicia con el

reempaquetamiento de las cadenas laterales entre las hélices F y G. Estos movimientos permiten la reprotonación de la base de Schiff por Asp96, dando lugar a la transición de  $M^I$  a  $N_{560}$ . El Asp96 se reprotona desde la región citoplasmática y el retinal se reisomeriza térmicamente a la configuración *trans*, en el proceso asociado con la transición  $N_{560}$  a  $O_{640}$ . Finalmente, se recupera el estado inicial cuando se transfiere un protón desde Asp85 a un hipotético grupo liberador de la cara extracelular vía Arg82 (Figura 4).

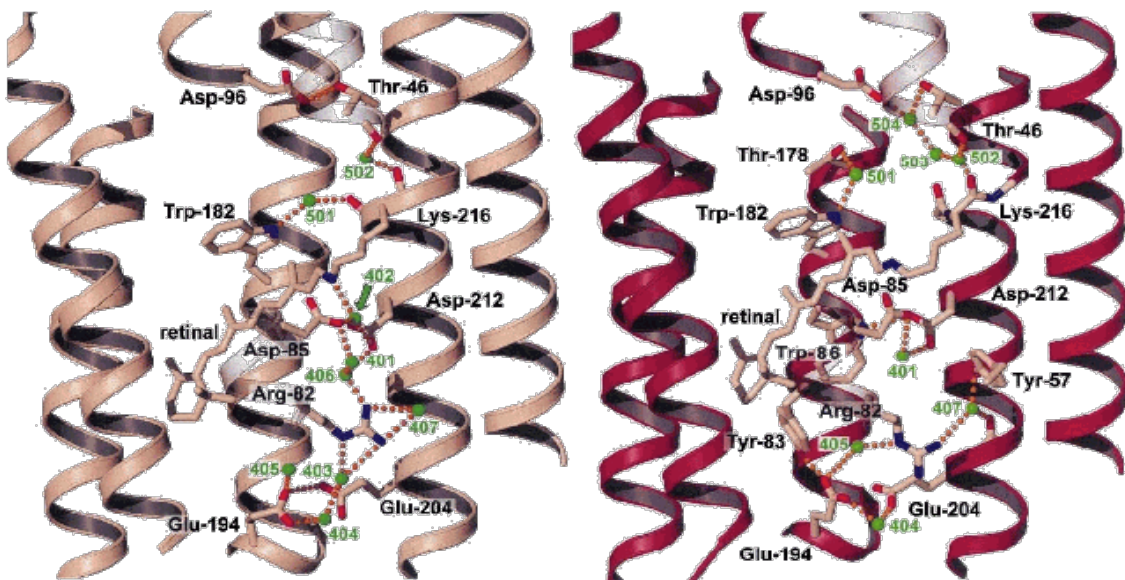


Figura 4. Comparación de las estructuras cristalográficas de los estados bR y M de la bacteriorrodopsina donde se muestran las moléculas de agua y residuos que intervienen en el transporte de protones.

El tiempo de vida relativamente largo del intermedio clave M, en el que el retinal se encuentra en forma de base de Schiff desprotonada del isómero 13-*cis*, convierte a este intermedio en una herramienta útil para el estudio del fotociclo. Así, se puede realizar un tratamiento simple del fotociclo que, a efectos prácticos, quedaría reducido solamente a dos estados: el estado fundamental bR y el metaestable M. La transición de M a bR tiene lugar espontáneamente mediante relajación térmica, pero puede provocarse también fotoquímicamente por irradiación con luz de longitud de onda adecuada (Esquema 3)



Esquema 3. Esquema simplificado del fotociclo de bR.

A pH 7 y a concentraciones salinas moderadas de la membrana púrpura, el cromóforo retinal existe en dos formas isoméricas en la oscuridad, *trans*-retinal (34%) y 13-*cis*-retinal

(66%)<sup>10</sup> Estas dos formas se denominan bR<sub>548</sub> (13-*cis*) y bR<sub>568</sub> (todo-*trans*) ya que absorben a 548 y 568 nm, respectivamente. En el pigmento bR<sub>568</sub> el retinal presenta una configuración *trans*, 15*E* y en bR<sub>548</sub> la configuración es 13-*cis*, 15*Z* (ambos 6-*s-trans*). Aunque los dos pigmentos experimentan un fotociclo característico, el bombeo de protones es exclusivo de bR<sub>568</sub>. Bajo irradiación fotoquímica, cualquier mezcla bR<sub>568</sub>/bR<sub>548</sub> (pigmento adaptado a la oscuridad) se convierte en el pigmento bR<sub>568</sub> (que se denomina adaptado a la luz).

### 2.1.3. APLICACIONES DE BACTERIORRODOPSINA

Bacteriorrodopsina muestra unas propiedades idóneas para su potencial aplicación en Biotecnología, ya que puede obtenerse en grandes cantidades de *Halobacterium salinarum* y es un material biológico estable. Las aplicaciones tecnológicas de bR son principalmente como conversores de energía, optoelectrónicas, en óptica no lineal y fotocrómicas.<sup>11</sup>

---

<sup>10</sup> Oesterhelt, D.; Tittor, J.; Bamberg, E. *J. Bioenerg. Biomemb.* **1992**, *24*, 181.

<sup>11</sup> a) Hampp, N. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1755. b) Hampp, N.; Brauchle, C. *Photochromism en Bacteriorhodopsin and its functional variants: Potential applications in modern optics*. Heinz, D.; Bouas-Laurent, H.; Ed. Elsevier: Amsterdam, 2003; p. 954. c) Hampp, N.; Oesterhelt, D. *Bacteriorhodopsin and its Potential in Technical Applications en Nanobiotechnology*. Niemeyer, C. M.; Mirkin, C. A.; Ed. Wiley-VCH: Weinheim, 2004; p. 146. d) Stuart, J. A.; Birge, R. R.; Krebs, M. P.; Xi, B.; Tetley, W.; Marcy, D. L.; Kosciulecki, J. F.; Hillebrecht, J. R. *Protein-Based Optical Memories en Nano and Molecular Electronics Handbook*. Lyshevski, S. E.; Ed. CRC Press: Boca Raton, 2007, cap. 16.

## 2.2. RODOPSINA Y VISIÓN

La transducción visual es el proceso por el cual la luz que llega al ojo en forma de paquetes de energía electromagnética (fotones) se transforma en una señal nerviosa que puede ser analizada por el cerebro. Esta conversión se lleva a cabo en las células fotorreceptoras del ojo, un conjunto de células especializadas que se localizan en la retina.

### 2.2.1. CÉLULAS FOTORRECEPTORAS

En el ojo de la mayoría de los vertebrados existen dos tipos de células fotorreceptoras: los bastoncillos y los conos (Figura 5). Los bastoncillos son células cilíndricas y los conos son células cónicas, de menor tamaño. Los bastoncillos median la visión en luz tenue, formando imágenes en blanco y negro (visión escotópica), y son tan sensibles que pierden la capacidad de transferir señales en condiciones de luz diurna. Los conos, por su parte, operan eficientemente a niveles luminosos elevados y permiten la percepción del color (visión fotópica).

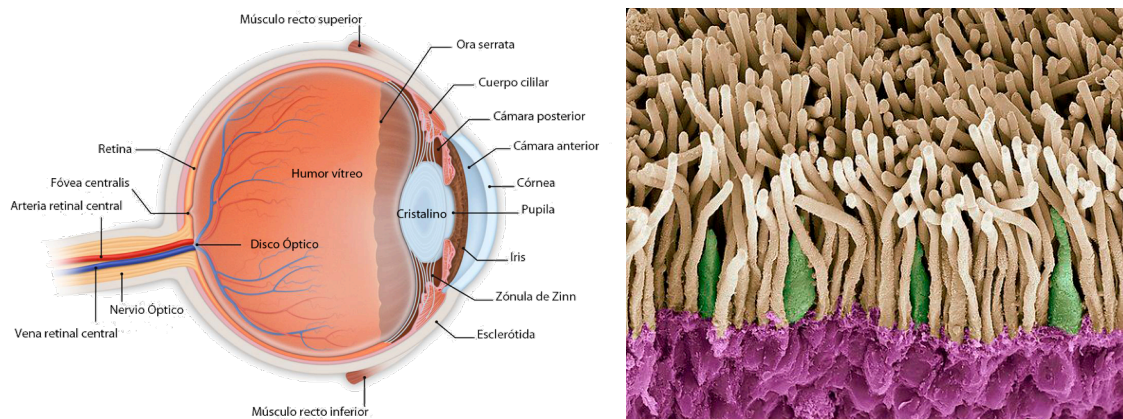


Figura 5. Izquierda: diagrama del ojo. Derecha: células fotorreceptoras del ojo: se muestran los bastoncillos en amarillo y los conos en verde en una imagen SEM de la retina humana.

Los bastoncillos y los conos difieren tanto en su morfología como en su función, pero mantienen ciertas semejanzas (Figura 6). La parte superior de ambas células, el segmento externo, contiene los pigmentos que detectan y absorben la luz. Estos segmentos son tubos angostos llenos de aproximadamente 2.000 discos apilados.



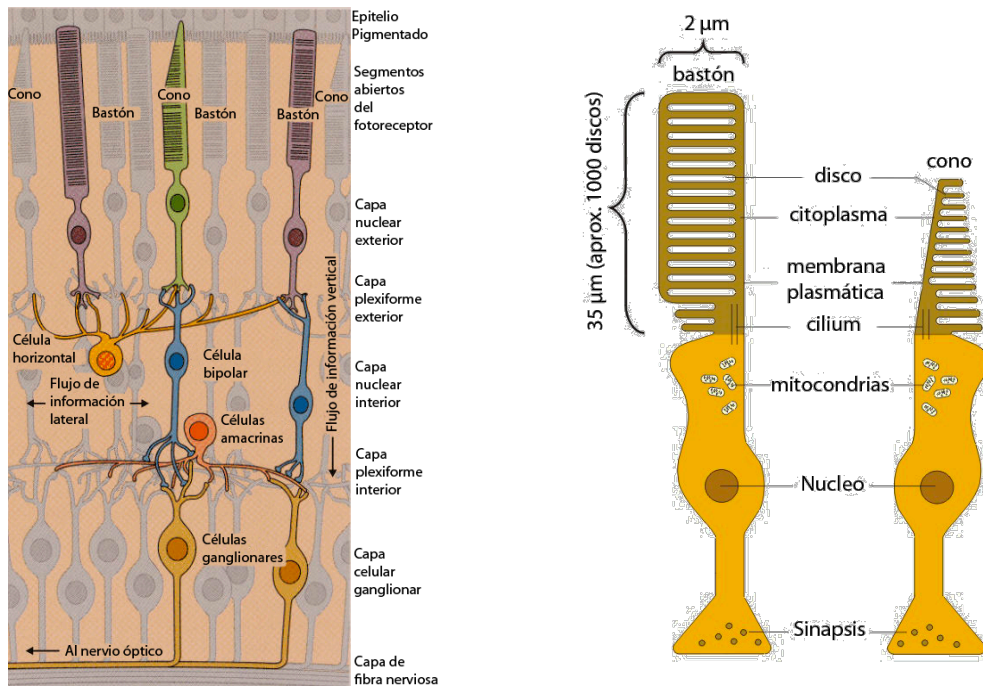


Figura 6. Izquierda: estructura de la retina. Derecha: estructura de conos y bastones.

Embebido en la membrana lipídica de los discos de los segmentos externos de los bastoncillos (ROS) se encuentra el pigmento visual denominado Rodopsina, que representa más del 95% de las proteínas de membrana de este segmento (Figura 7).

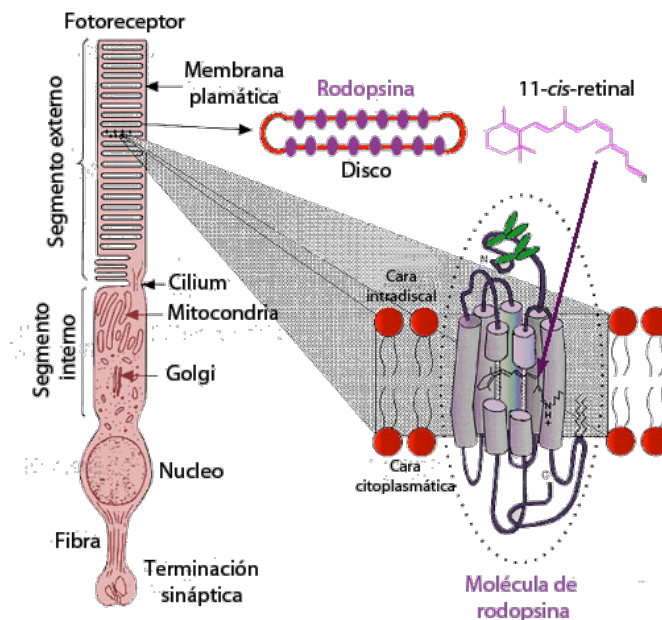


Figura 7. Ubicación de la Rodopsina en la membrana de los segmentos externos de los bastoncillos de la retina.

## 2.2.2. RODOPSINA: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Rodopsina (Rh)<sup>12</sup> es una proteína integral de membrana compuesta por un polipéptido de 348 aminoácidos distribuidos en 7 hélices  $\alpha$  transmembranales (opsina) y un cromóforo, el 11-*cis*-retinal, que se une covalentemente al grupo  $\epsilon$ -amino de Lys296 (hélice VII o G) por medio de una base de Schiff protonada (BSP). El zig-zag de la proteína a través de la membrana resulta en tres giros extracelulares  $\beta$  y tres intercelulares que conectan las siete hélices. El extremo N-terminal se encuentra hacia el exterior de la célula, mientras que la región C-terminal se encuentra en la zona citoplasmática.

En la oscuridad, el cromóforo actúa como un antagonista inverso y bloquea el receptor en una conformación inactiva. La absorción de un fotón de luz ( $\lambda_{\max} = 498 \text{ nm}$ ) por el pigmento produce la isomerización de 11-*cis*-retinal a *trans*-retinal (Figura 8), en una de las reacciones fotoquímicas más rápidas (menos de 200 fs) y eficientes ( $\phi = 0.65$ ) que se conocen en biología.

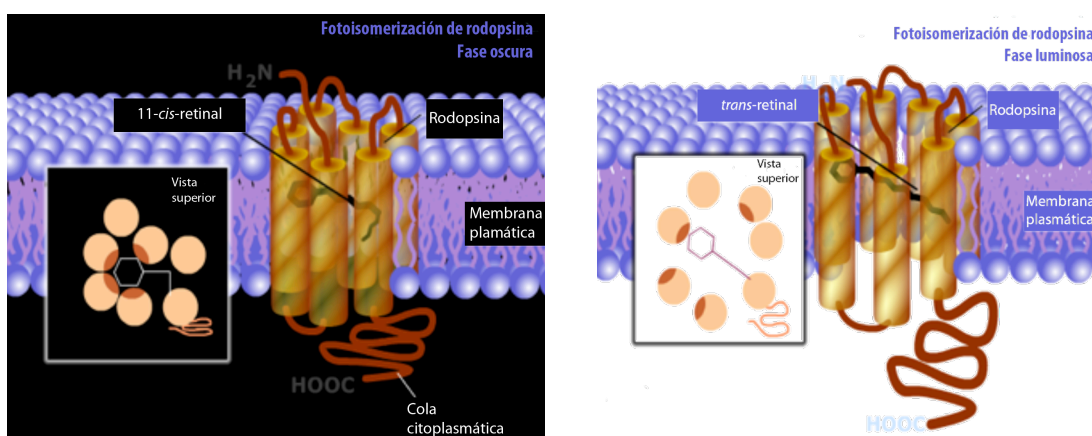


Figura 8. Esquema simplificado de la isomerización de Rodopsina: Izquierda: Estado de la membrana del ROS conteniendo Rodopsina, en la oscuridad. Derecha: La absorción de un fotón provoca la isomerización de 11-*cis* a todo *trans*-retinal, ocasionando cambios conformacionales en la proteína.

<sup>12</sup> Revisiones sobre estructura y función de Rh: a) Rando, R. R. *Chem. & Biol.* **1996**, 3, 255. b) Filipek, S.; Stenkamp, R. E.; Teller, D. C.; Palczewski, K. *Annu. Rev. Physiol.* **2003**, 65, 851. c) Palczewski, K. *Annu. Rev. Biochem.* **2006**, 75, 743. d) Hofmann, K. P.; Scheerer, P.; Hildebrand, P. W.; Choe, H.; Park, J. H.; Heck, M.; Ernst, O. P. *Trends Biochem. Sci.* **2009**, 34, 540. e) Smith, S. O. *Annu. Rev. Biophys.* **2010**, 39, 309. f) von Lintig, J.; Kiser, P. D.; Golczak, M.; Palczewski, K. *Trends Biochem. Sci.* **2010**, 35, 400. g) Sekharan, S.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19052. h) Palczewski, K. *J. Biol. Chem.* **2012**, 287, 1612. i) Smith, S. O. *Biochem. Soc. Trans.* **2012**, 40, 389.



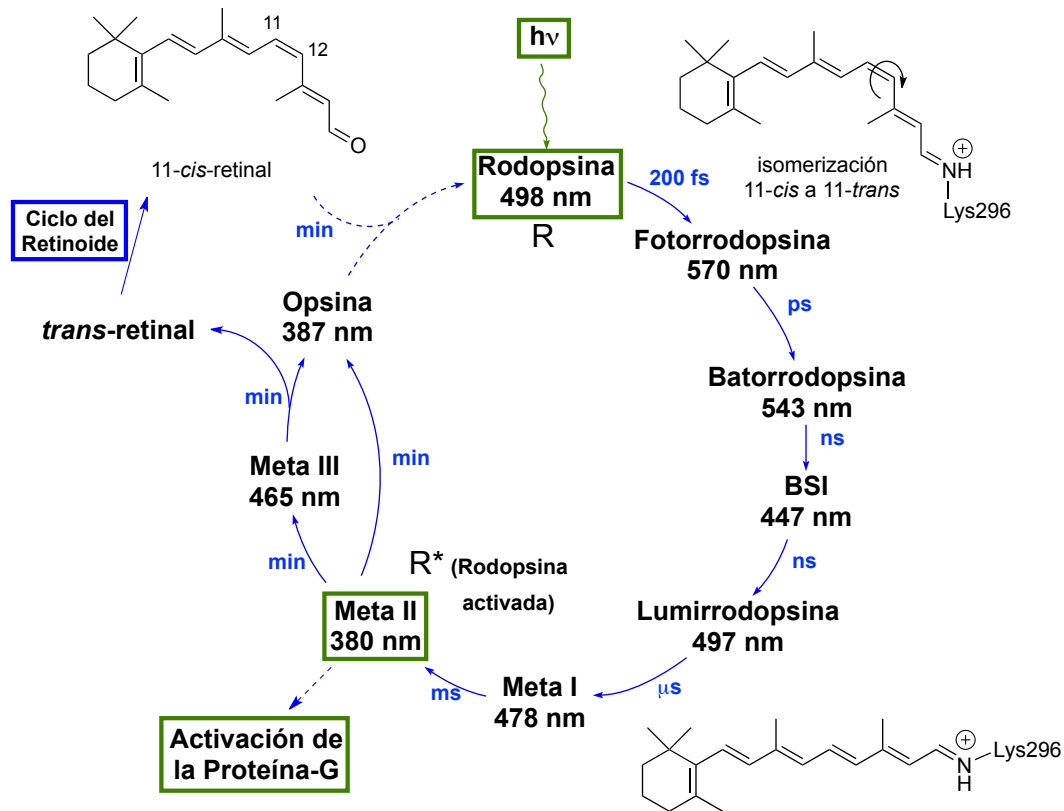


Figura 9. Ciclo visual de rodopsina bovina.

La fotoisomerización del cromóforo provoca un cambio conformacional en la proteína para acomodar la nueva estructura formada, originando el fotoproducto Fotorrodopsina. A continuación, se produce la relajación térmica de ésta, a través de una serie de intermedios transitorios con propiedades espectrales diferentes y bien definidas: Batorrodopsina, Lumirrodopsina y Metarrodopsina I (Figura 9). La base de Schiff se encuentra protonada hasta Meta I, actuando como contraión el residuo Glu113 presente en el bolsillo de la proteína. En condiciones fisiológicas Meta I se encuentra en equilibrio dinámico con Meta II, la especie activa del receptor, en la que la base de Schiff está desprotonada, por lo que Meta II exhibe un máximo de absorción marcadamente desplazado al azul (380 nm).

Meta II decae posteriormente para dar *trans*-retinal y liberar la apoproteína opsina. *Trans*-retinal es entonces reducido por una alcohol deshidrogenasa (RDH) a *trans*-retinol (vitamina A), que difunde al epitelio pigmentado de la retina donde sufre una transformación enzimática que lo convierte de nuevo en 11-*cis*-retinal mediante un mecanismo conocido como el ciclo del

retinoide.<sup>12,13</sup> La opsina liberada aloja entonces otra molécula de 11-*cis*-retinal en su bolsillo, completándose así el ciclo visual.

En Meta II, la forma activa de Rodopsina, la configuración de los giros extramembranales de la proteína es la idónea para que se produzca la activación de transducina, un miembro de la superfamilia de las proteínas G (Figura 10). La señal es amplificada considerablemente en este paso, ya que una molécula activada de Rodopsina es capaz de activar unas 1.000 moléculas de transducina, aproximadamente. A su vez, esta proteína activa una fosfodiesterasa (PDE) que hidroliza GMPc a GMP. Por cada fotón absorbido se produce la hidrólisis de  $10^5$  moléculas de GMPc, tras lo cual Meta II se fosforila con la enzima Rodopsina-quinasa y se vuelve inactiva. La disminución de los niveles de GMPc provoca el cierre de los canales específicos de cationes de la membrana plasmática, y el flujo de alrededor de un millón de iones  $\text{Na}^+$ , que fluyen hacia ROS en la oscuridad, se bloquea. La diferencia de potencial electrónico generada produce una señal eléctrica que es transmitida al cerebro por el nervio óptico.

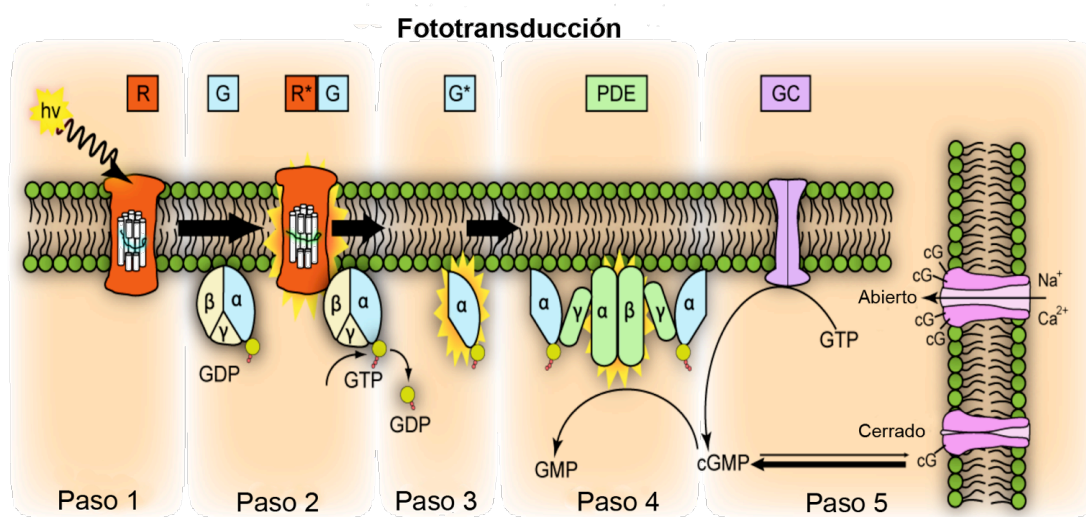


Figura 10. Representación esquemática de la fotoactivación. **Paso 1:** La absorción de un fotón provoca un cambio conformacional en Rodopsina ( $R \rightarrow R^*$ ). **Paso 2:**  $R^*$  interacciona repetidamente con la proteína trimérica transducina activándola ( $G \rightarrow G^*$ ) y provocando su disociación de GDP y su unión a GTP. **Paso 3:** Dos subunidades  $\alpha$  de transducina (unidas a GTP) se unen a dos subunidades  $\gamma$  inhibitorias de la fosfodiesterasa (PDE). **Paso 4:** Las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  de la fosfodiesterasa (PDE) están ahora libres para catalizar la hidrólisis GMPc a 5'-GMP. La disminución de la concentración de GMPc provoca el cierre de los canales de Na asociados. **Paso 5:** El cierre de los canales causa una hiperpolarización de la célula. Esta señal es posteriormente amplificada y conducida al cerebro.

El nivel de conocimiento de que se dispone actualmente de este complejo mecanismo ha sido posible, en gran medida, gracias a la cantidad de estudios estructurales, espectroscópicos.

<sup>13</sup> Rando, R. R. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1881.

biofísicos, bioquímicos, bioorgánicos, de mutagénesis y teóricos llevados a cabo durante los últimos 25 años. La determinación de la estructura de la Rodopsina bovina mediante difracción de rayos X<sup>14</sup> (Figura 11) y los estudios espectroscópicos de algunos fotointermedios,<sup>15</sup> han proporcionado información detallada sobre la disposición del cromóforo en el bolsillo de la proteína y sobre el mecanismo de activación de Rodopsina y de los receptores acoplados a proteínas G en general.<sup>16</sup>

---

<sup>14</sup> a) Palczewski, K.; Kumasada, T.; Hori, T.; Behnke, C. A.; Motoshima, H.; Fox, B. A.; Le Trong, I.; Teller, D. C.; Okada, T.; Stenkamp, R. E.; Yamamoto, M., *et al. Science* **2000**, 289, 739. b) Teller, D. C.; Okada, T.; Behnke, C. A.; Palczewski, K.; Stenkamp, R. E. *Biochemistry* **2001**, 40, 7761. c) Okada, T.; Palczewski, K. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2001**, 11, 420. d) Okada, T.; Fujiyoshi, Y.; Silow, M.; Navarro, J.; Landau, E. M.; Sichiida, Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 5982. e) Stenkamp, R. E.; Teller, D. C.; Palczewski, K. *ChemBioChem* **2002**, 3, 963. f) Okada, T.; Sugihara, M.; Bondar, A.-N.; Elstner, M.; Entel, P.; Buss, V. *J. Mol. Biol.* **2004**, 342, 571.

<sup>15</sup> a) Schertler, G. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2005**, 15, 408. b) Nakamichi, H.; Okada, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4270. c) Schreiber, M.; Sugihara, M.; Okada, T.; Buss, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4274. d) Ridge, K. D.; Palczewski, K. *J. Biol. Chem.* **2007**, 282, 9297. e) Bartl, F. J.; Vogel, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, 9, 1648. f) Ahuja, S.; Smith, S. O. *Trends Pharmacol. Sci.* **2009**, 30, 494. g) Brown, M. F.; Salgado, G. F. J.; Struts, A. V. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* **2010**, 1798, 177.

<sup>16</sup> a) Okada, T.; Ernst, O. P.; Palczewski, K.; Hofmann, K. P. *Trends Biochem. Sci.* **2001**, 26, 318. c) d) Essen, L. *ChemBioChem* **2001**, 2, 513. b) Stenkamp, R. E.; Filipek, S.; Driessen, C. A. G. G.; Teller, D. C.; Palczewski, K. *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, 1565, 1618. c) Klein-Seetharaman, J. *ChemBioChem* **2002**, 3, 981. d) Sakmar, T. P. *Curr. Opin. Cell Biol.* **2002**, 14, 189. e) Stenkamp, R. E.; Teller, D. C.; Palczewski, K. *Arch. Pharm.* **2005**, 338, 209. f) Fotiadis, D.; Jastrzebska, B.; Philippsen, A.; Müller, D. J.; Palczewski, K.; Engel, A. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2006**, 16, 252. g) Palczewski, K. *Trends Biochem. Sci.* **2010**, 35, 595. h) Audet, M.; Bouvier, M. *Cell* **2012**, 151, 14.

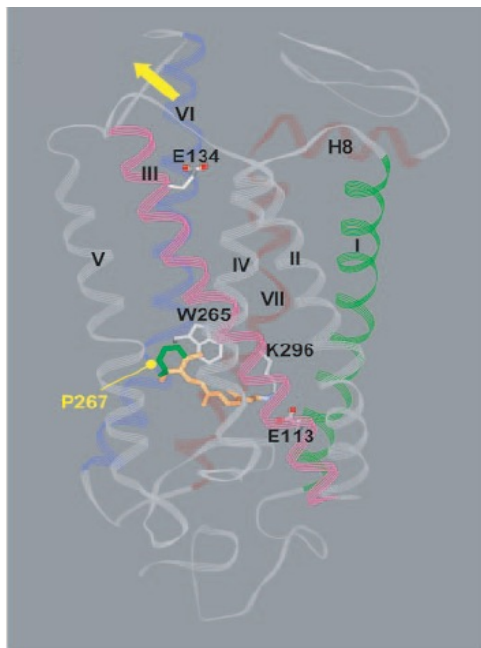


Figura 11. Estructura tridimensional heptahelicoidal de rodopsina. El cromóforo 11-*cis*-retinal está unido al residuo de Lys296 de la hélice VII mediante una BSP. El contraión Glu113, presente en la hélice III, es el encargado de estabilizar la carga positiva de esta BSP. Una vez isomerizado el cromóforo y alcanzada la conformación activa Meta II, este residuo Glu113 se protonará ocasionando que la parte citoplasmática de la hélice VI se desplace hacia el exterior (flecha amarilla) pivotando sobre el residuo de Pro267.

Así, se ha encontrado que la hélice III forma parte del centro activo de Rodopsina y que el retinal se sitúa prácticamente paralelo a ella, interaccionando con varios de sus residuos, entre ellos el contraión de la base de Schiff protonada, Glu113, un residuo altamente conservado en todos los pigmentos visuales de los vertebrados. En el bolsillo de la proteína el retinal no está plano, sino que se encuentra torsionado alrededor de los enlaces 6-*s-cis* y 12-*s-trans*, debido al impedimento estérico existente entre metilos y átomos de hidrógeno (Figura 12). La configuración de la base de Schiff es 15-*E*, encontrándose la imina más cercana de la cara citoplasmática que de la cara lipídica.

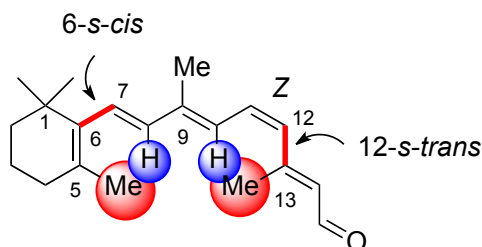


Figura 12. Interacciones que afectan a las distorsiones en los enlaces 6-*s-cis* y 12-*s-trans*.

### 3. RETINOIDES SINTÉTICOS DE INTERÉS BIOLÓGICO

El estudio de pigmentos artificiales generados por sustitución de los retinales nativos por análogos sintéticos ha aportado información valiosa sobre las interacciones cromóforo-proteína y sobre los requisitos estructurales necesarios para que tengan lugar los fotociclos.<sup>17</sup>

Se han preparado y estudiado una amplia variedad de retinales sintéticos: isotopómeros, haloretinoides, hidro- y dideshidro retinoides, derivados desmetilados y con modificaciones en las posiciones de los metilos, análogos con conformaciones y/o configuraciones restringidas, aroretinoides, etc... Se hará un breve resumen a continuación de los análogos con modificaciones en los metilos de la cadena poliénica, haloretinoides e isotopómeros, por ser objeto de interés para este trabajo de Tesis.

#### 3.1. ANÁLOGOS CON MODIFICACIONES EN LOS METILOS DE LA CADENA POLIÉNICA

Estudios llevados a cabo con retinales en los que los metilos de las posiciones 9 y/o 13 del cromóforo nativo habían sido sustituidos por hidrógeno o por grupos alquilo más voluminosos o desplazados a otras posiciones de la cadena poliénica han puesto en manifiesto el importante papel que ambos metilos juegan en la activación del pigmento.

##### 3.1.1. TRANS-RETINAL

Gärtner<sup>18</sup> estudió el efecto que ejerce la eliminación de los metilos de la cadena poliénica de *trans*-retinal en la interacción de éste con la apoproteína y en la actividad de las bRs artificiales resultantes.

---

<sup>17</sup> a) Nakanishi, K. *Pure & Appl. Chem.* **1991**, 63, 161. b) Nakanishi, K.; Crouch, R. *Isr. J. Chem.* **1995**, 35, 253. c) Corson, D. W.; Crouch, R. K. *Photochem. Photobiol.* **1996**, 63, 595. d) Nakanishi, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 1399. e) Mathies, R. A.; Lugtenburg, J. *The primary photoreaction of rhodopsin en Handbook of Biological Physics*. Stavenga, D. G.; DeGrip, W. J.; Pugh, E. N. J.; Elsevier Science: Amsterdam, 2000; Vol. 3, Chapter 2, p. 55. f) Gärtner, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2977. g) Fishkin, N.; Berova, N.; Nakanishi, K. *Chem. Rec.* **2004**, 4, 120. h) Golczak, M.; Maeda, A.; Bereta, G.; Maeda, T.; Kiser, P. D.; Hunzelmann, S.; von Lintig, J.; Blaner, W. S.; Palczewski, K. *J. Biol. Chem.* **2008**, 283, 9543. i) Barnard, J. H.; Collings, J. C.; Whiting, A.; Przyborski, S. A.; Marder, T. B. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11430.

<sup>18</sup> Gärtner, W.; Towner, P.; Hopf, H.; Oesterheld, D. *Biochemistry* **1983**, 22, 2637.

Encontró que 9-desmetilretinal (Figura 13) forma un pigmento con un máximo de absorción ligeramente desplazado al azul (540 nm) con respecto a la bR nativa (568 nm), que conserva su actividad como bomba de protones aunque su fotociclo es mucho más lento.

Basándose en el modelo tridimensional de bR, en estudios FTIR de 9-desmetil-bR y en la utilización de mutantes de la proteína, Siebert<sup>19</sup> demostró posteriormente que la interacción estérica entre el grupo 9-metilo y el triptófano 182 de la apoproteína es esencial para la reisomerización del cromóforo en el paso de **N** a **O** y para la transferencia protónica que tiene lugar en las últimas etapas del fotociclo. La ausencia del metilo en C<sub>9</sub> eliminaría esa interacción y, como consecuencia, impediría la reisomerización.

Gärtner encontró que 13-desmetilretinal (Figura 13) también forma pigmento, en este caso con un máximo de absorción prácticamente igual al de bR nativa pero con una actividad casi negligible como bomba de protones.<sup>18,20</sup> La ausencia del metilo en C<sub>13</sub> parece provocar la alteración de importantes interacciones estéricas en el bolsillo de la proteína y, como consecuencia, el equilibrio isomérico existente en la oscuridad entre *trans*-retinal (bR<sub>568</sub>) y 13-*cis*-retinal (bR<sub>548</sub>)<sup>10</sup> se desplaza desde un 66% del isómero 13-*cis* en el pigmento nativo hasta un 85% en esta bR artificial. Es decir, el cromóforo queda atrapado en su configuración 13-*cis* y, tras la absorción de un fotón de luz, no es capaz de isomerizar a todo-*trans* para comenzar el fotociclo.

---

<sup>19</sup> a) Weidlich, O.; Friedman, N.; Sheves, M.; Siebert, F. *Biochemistry* **1995**, *34*, 13502. b) Weidlich, O.; Schalt, B.; Friedman, N.; Sheves, M.; Lanyi, J. K.; Brown, L. S.; Siebert, F. *Biochemistry* **1996**, *35*, 10807.

<sup>20</sup> a) Tavan, P.; Schulten, K.; Gärtner, W.; Oesterhelt, D. *Biophys. J.* **1985**, *47*, 349. b) Trissl, H.; Gärtner, W. *Biochemistry* **1987**, *26*, 751. c) Gärtner, W.; Oesterhelt, D.; Vogel, J.; Maurer, R.; Schneider, S. *Biochemistry* **1988**, *27*, 3497.

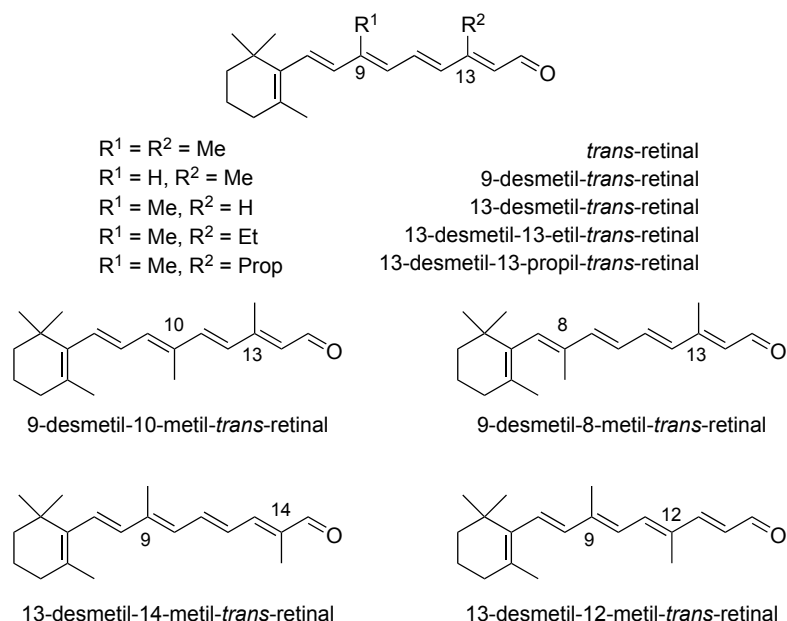


Figura 13. *Trans*-retinales sintéticos con modificaciones en los metilos de la cadena poliénica.

Gärtner preparó además análogos en los que el metilo en  $C_{13}$  aparece sustituido por diferentes grupos alquilo (Figura 13),<sup>20</sup> encontrando que 13-desmetil-, 13-etil- y 13-propil-*trans*-retinal forman pigmentos con máximos de absorción tanto más desplazados al azul cuanto mayor es el tamaño del sustituyente ( $\lambda_{\text{max}}$  bR = 568 nm,  $\lambda_{\text{max}}$  bR<sub>13Et</sub> = 559 nm,  $\lambda_{\text{max}}$  bR<sub>13Prop</sub> = 545 nm). En ambos casos, el bombeo de protones es menos eficiente que en la bR nativa debido a que la relación de isómeros todo-*trans*/13-*cis*, tras la absorción del fotón, es también menor (bR<sub>nativa</sub> = 91% *trans* / 9% *cis*; bR<sub>13Et</sub> = 67% *trans* / 33% *cis*; bR<sub>13Prop</sub> = 50% *trans* / 50% *cis*).

De Lera usó cuatro isómeros posicionales de *trans*-retinal, que se diferencian en la localización de los metilos de la cadena poliénica (13-desmetil-12-metil-, 13-desmetil-14-metil-, 9-desmetil-8-metil- y 9-desmetil-10-metil-retinal)<sup>21</sup> (Figura 13), para analizar la tolerancia estérica del bolsillo de unión de bR. Encontró que la localización de los grupos metilos determina la disposición espacial del retinal: los ángulos enfrentados a los metilos están comprimidos, confiriendo al retinoide la curvatura adecuada para encajar en el bolsillo y formar el pigmento. El metilo en  $C_{13}$  es crítico ya que ni el 14-metilo ni el 12-metilo formaron pigmento estable. En cambio, el metilo en  $C_9$  es menos determinante, y el 9-desmetil-10-metil-retinal formó un pigmento con  $\lambda_{\text{max}} = 540$  nm; el análogo con metilo en  $C_8$  no formó pigmento, pero se atribuyó a su dificultad para adoptar la conformación 6-*s-trans* requerida.

<sup>21</sup> de Lera, A. R.; Iglesias, B.; Rodríguez, J.; Alvarez, R.; López, S.; Villanueva, X.; Padrós, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8220.

### 3.1.2. 11-CIS-RETINAL

Varios autores<sup>22</sup> han demostrado que la interacción estérica entre el metilo en C<sub>9</sub> de 11-*cis*-retinal y la proteína es de la máxima importancia, ya que la eliminación de dicho grupo conduce a un pigmento inactivo con un máximo de absorción desplazado al azul (435 nm). Ernst y Siebert<sup>23</sup> comprobaron que, cuando el cromóforo carece de metilo en esta posición (Figura 14), el equilibrio dinámico ente los estados Meta I y Meta II está fuertemente desplazado hacia el estado inactivo Meta I.

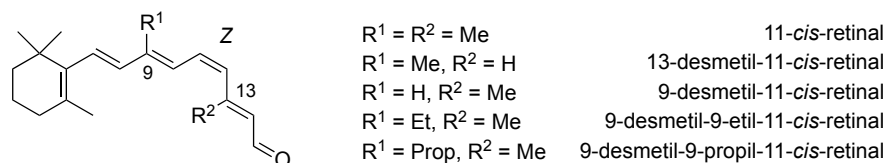


Figura 14. 11-*Cis*-retinales sintéticos con modificaciones en los metilos de la cadena poliénica.

Ernst<sup>24</sup> investigó la naturaleza molecular del agonismo parcial en 9-desmetil-Rh usando marcaje de spin dirigido, encontrando que solo una fracción del pigmento excitado puede alcanzar la conformación ladeada del segmento citoplasmático de la hélice VI requerida para la activación.

Smith<sup>25</sup> estudió las Rodopsinas artificiales resultantes de sustituir el metilo en C<sub>9</sub> por grupos más voluminosos (Et, Prop) (Figura 14) encontrando que la fuerte interacción hidrofóbica de estos grupos con Gly121 (un residuo clave, que forma parte del bolsillo de unión del retinoide) es capaz de activar el pigmento incluso en la oscuridad; cuanto más voluminosos es el grupo en C<sub>9</sub>, mayor es la activación.

Con respecto al metilo en C<sub>13</sub>, se ha especulado que su interacción estérica con H<sub>10</sub> es crucial para la inducción de la distorsión en la región C<sub>10</sub>--C<sub>13</sub>, responsable de la fotoisomerización ultrarrápida y del rendimiento cuántico elevado en el pigmento nativo ( $\phi = 0.65$ ). Esta explicación

<sup>22</sup> a) Ganter, U. M.; Schmid, E. D.; Perez-Sala, D.; Rando, R. R.; Siebert, F. *Biochemistry* **1989**, 28, 5954. b) Corson, D. W.; Cornwall, M. C.; Macnichol, E. F.; Tsang, S.; Derguini, F.; Crouch, R. K.; Nakanishi, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, 91, 6958.

<sup>23</sup> a) Meyer, C. K.; Böhme, M.; Ockenfels, A.; Gärtner, W.; Hofmann, K. P.; Ernst, O. P. *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 19713. b) Vogel, R.; Fan, G.-B.; Sheves, M.; Siebert, F. *Biochemistry* **2000**, 39, 8895.

<sup>24</sup> Knierim, B.; Hofmann, K. P.; Gärtner, W.; Hubell, W.; Ernst, O. P. *J. Biol. Chem.* **2008**, 283, 4967.

<sup>25</sup> a) Han, M.; Groesbeek, M.; Sakmar, T. P.; Smith, S. O. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 13442. b) Han, M.; Groesbeek, M.; Smith, S. O.; Sakmar, T. P. *Biochemistry* **1998**, 37, 538.



es consistente con los resultados obtenidos por Mathies<sup>26</sup> para 13-desmetil-Rh, que muestran una velocidad de isomerización dos veces menor que la de Rh nativa y un rendimiento cuántico también menor ( $\phi = 0.47$ ).

Gärtner encontró posteriormente que la distorsión en esa región, y por tanto la eficacia del pigmento, podía reestablecerse introduciendo un grupo metilo en la posición 10, para dar 10-metil-13-desmetil-11-*cis*-retinal.<sup>27</sup>

Sin embargo, DeGrip<sup>28</sup> encontró que el 10-metil-11-*cis*-retinal forma pigmento más lentamente que el retinal nativo lo que indica dificultades en el encaje en el bolsillo de la opsina. Aunque el estado “bato” es similar al del cromóforo nativo, los estados de relajación Meta I y Meta II son menos estables lo que reduce la eficiencia del ciclo.

Con el fin de estudiar el entorno del doble enlace  $C_{11}=C_{12}$ , DeGrip<sup>29</sup> utilizó análogos metilados en  $C_{11}$  y  $C_{12}$ .

11-Metil-11-*cis*-retinal forma un pigmento estable con  $\lambda_{\max} = 496$  nm, pero la incorporación del ligando es unas 100 veces más lenta y la eficiencia de la incorporación baja (54%), lo que se justificó por la interacción estérica del metilo adicional con los residuos de la proteína en el lazo E2 en la hélice II. Además, la activación de transducina fue un 29% de la Rh nativa, como consecuencia de la formación ineficiente del estado Meta II causada por un incremento en su entalpía de formación.

12-Metil-11-*cis*-retinal forma un pigmento menos estable, con  $\lambda_{\max} = 500$  nm, una velocidad de incorporación unas 200 veces menor que 11-*cis*-retinal y con una eficiencia de solo el 37%. La interacción del grupo metilo en  $C_{12}$  con varios residuos de la cadena proteica, especialmente Cys187, puede explicar esta baja regeneración. La activación de transducina es muy bajo (solo el 6% de la de Rh nativa), aparentemente debido a que el ligando 12-Me bloquea a la proteína en una conformación tipo Meta I inactiva.

---

<sup>26</sup> Kochendoerfer, G. G.; Verdegem, P. J. E.; van der Hoef, I.; Lugtenburg, J.; Mathies, R. A. *Biochemistry* **1996**, *35*, 16230.

<sup>27</sup> Koch, D.; Gärtner, W. *Photochem. Photobiol.* **1997**, *65*, 181.

<sup>28</sup> DeLange, F.; Bovee-Geurts, P. H. M.; VanOostrum, J.; Portier, M. D.; Verdegem, P. J. E.; Lugtenburg, J.; DeGrip, W. J. *Biochemistry* **1998**, *37*, 1411.

<sup>29</sup> Verhoeven, M. A.; Bovee-Geurts, P. H. M.; de Groot, H. J. M.; Lugtenburg, J.; DeGrip, W. J. *J. Mol. Biol.* **2006**, *363*, 98.

Sheves<sup>30</sup> ha demostrado posteriormente que tanto la eliminación de los metilos del cromóforo nativo (para formar 9-desmetil- ó 13-desmetil-11-*cis*-Rh) como la adición de grupos metilo en las posiciones C<sub>10</sub> ó C<sub>12</sub> del retinal nativo, provocan un desplazamiento del equilibrio Meta I / Meta II hacia Meta I. Dado que Meta II es el intermedio que desencadena la transducción visual, estos retinales artificiales actuarían como agonistas parciales.

## 3.2. ANÁLOGOS HALOGENADOS EN LA CADENA POLIÉNICA

La naturaleza poliolefínica de retinal permite la incorporación de átomos de halógeno en virtualmente cualquier posición de la cadena poliénica. De especial interés son los análogos en los que un átomo de hidrógeno es sustituido por un átomo de flúor.<sup>31</sup> Aunque el volumen de ambos es similar, la elevada electronegatividad del flúor puede provocar alteraciones en el polieno y en su correspondiente pigmento.

### 3.2.1. TRANS-RETINAL<sup>32</sup>

Se han preparado análogos fluorados en las posiciones pares de la cadena poliénica<sup>33</sup> encontrándose que el 20,20,20-trifluororetinal y el 14-fluororetinal (Figura 15) forman bRs artificiales en fuertes desplazamientos al rojo ( $\lambda_{\text{max}}$  = 624 y 680 nm, respectivamente), lo que se justificó por la desestabilización del catión imínico de la BSP causada por el efecto inductivo fuertemente atractor del átomo de flúor próximo.

De Lera preparó *trans*-retinales fluorados en las posiciones impares de la cadena,<sup>34</sup> observando en todos los casos la formación de bRs artificiales con máximos de absorción muy similares al de la nativa ( $\lambda_{\text{max}}$  = 568 nm). Dado que estas posiciones se encuentran en conjugación

---

<sup>30</sup> Vogel, R.; Lüdeke, S.; Siebert, F.; Sakmar, T. P.; Hirshfeld, A.; Sheves, M. *Biochemistry* **2006**, *45*, 1640.

<sup>31</sup> Liu, R. S. H.; Liu, J. J. *Nat. Prod.* **2011**, *74*, 512.

<sup>32</sup> Para evitar confusiones terminológicas, se usarán las designaciones *cis* y *trans* para indicar la geometría de los dobles enlaces relativa a la cadena poliénica del retinal nativo, independientemente de la presencia de sustituyentes no nativos. Las designaciones estereoquímicas *E* y *Z*, sin embargo, seguirán la regla de la secuencia.

<sup>33</sup> a) Gärtner, W.; Oesterheld, D.; Towner, P.; Hopf, H.; Ernst, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7642. b) Asato, A. E.; Mead, D.; Denny, M.; Bopp, T. T.; Liu, R. S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4979. c) Hanzawa, Y.; Kawagoe, K.; Kobayashi, N.; Oshima, T.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 326, 2877. d) Tierno, M. E.; Mead, D.; Asato, A. E.; Liu, R. S. H.; Sekiya, N.; Yoshihara, K.; Chang, C.; Nakanishi, K.; Govindjee, R.; Ebrey, T. G. *Biochemistry* **1990**, *29*, 5948. e) Gat, Y.; Friedman, G.; Sheves, M.; Ottolenghi, M. *Biochemistry* **1997**, *36*, 4135. f) Druzhko, A. B.; Robertson, B.; Alvarez, R.; de Lera, A. R.; Weetall, H. H. *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, *1371*, 371. g) Druzhko, A. B.; Shakhbazian, V. Y.; Alvarez, R.; de Lera, A. R.; Weetall, H. H. *Biosystems* **2001**, *59*, 53. h) Korchemskaya, E.; Burykin, N.; de Lera, A. R.; Alvarez, R.; Pirutin, S.; Druzhko, A. *Photochem. Photobiol.* **2005**, *81*, 920.

<sup>34</sup> Francesch, A.; Alvarez, R.; López, S.; de Lera, A. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 310.

con la BSP, se encontró que la desestabilización debida al efecto inductivo se ve compensada por la estabilización de las cargas a través de una retrodonación  $\pi$ . Los nuevos pigmentos mostraron opsin shifts menores que bR nativa, lo que se achacó bien a interacciones electrostáticas más fuertes entre la imina protonada y su contraíón, o a interacciones locales entre los sustituyentes flúor y grupos polares de la proteína cercanos.

### 3.2.2. 11-CIS-RETINAL

La reparación de análogos fluorados de 11-*cis*-retinal ha permitido utilizar la espectroscopía  $^{14}\text{F}$  RMN para el estudio del mecanismo de la isomerización *cis-trans* y para identificar interacciones específicas proteína-cromóforo.

Liu<sup>35</sup> utilizó 11-*cis*-11,12-difluororetinal (Figura 15), un análogo con sus átomos de F situados en posiciones clave, para demostrar de forma muy sencilla el proceso primario de isomerización *cis-trans* en Rh. Así, mientras que el espectro de RMN de flúor del pigmento artificial exhibía como única señal un singlete ancho (las constantes  $\text{F-F}_{\text{cis-vecinales}}$  son generalmente pequeñas: 0-10 Hz), tras la irradiación, éste se transformaba en dos dobletes (las  $\text{F-F}_{\text{trans-vecinales}}$  son grandes  $\sim 100$  Hz).

El mismo autor demostró utilizando 11-*cis*-12-fluororetinal<sup>36</sup> (Figura 15) que la sustitución en  $\text{C}_{12}$  perturba la fotoisomerización, lo que achacaron en este caso tanto a un efecto másico (es necesaria más energía para el movimiento rotacional fuera del plano requerido para la isomerización), como a la interacción dipolar entre el F y algún elemento de la proteína.

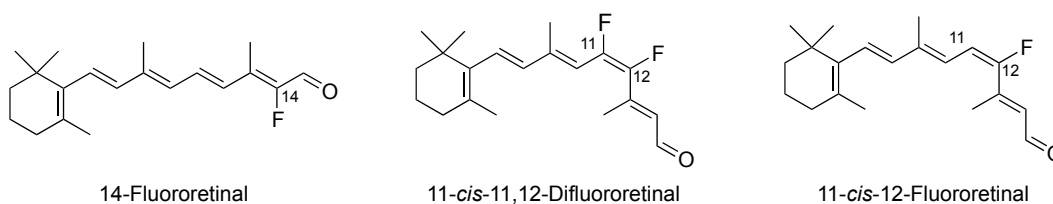


Figura 15

<sup>35</sup> Colmenares, L. U.; Zou, X.-l.; Liu, J.; Asato, A. E.; Liu, R. S. H.; de Lera, A. R.; Alvarez, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5803.

<sup>36</sup> a) Liu, R. S. H.; Matsumoto, H.; Asato, A. E.; Denny, M.; Shichida, Y.; Yoshizawa, T.; Dahlquist, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7195. b) Bovee-Geurts, P. H. M.; Fernandez, I.; Liu, R. S. H.; Mathies, R. A.; Lugtenburg, J.; DeGrip, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17933.

### 3.3. ISOTOPÓMEROS EN LA CADENA POLIÉNICA

En la investigación estructural y funcional de los pigmentos visuales ha resultado esencial el acceso a una colección de isotopómeros estables del cromóforo, que han permitido el uso de técnicas no invasivas como la espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR), la resonancia Raman o la resonancia magnética nuclear de estado sólido de giro al ángulo mágico (RMN-MAS).<sup>37</sup>

Además, dado que el marcaje isotópico no cambia las propiedades estéricas ni electrónicas, han podido estudiarse procesos químicos de estas proteínas a nivel molecular, sin perturbar sus estados nativos.

Como ejemplo, se han empleado más de 70 isotopómeros para el análisis vibracional del cromóforo en Rodopsina y en su primer fotoproducto, Batorrodopsina, con el fin de determinar el mecanismo molecular de la excitación fotoquímica en estos sistemas.<sup>38</sup>

En concreto, estudios realizados con 11-*cis*-retinales deuterados en posiciones 11 y/ó 12 revelaron una distorsión significativa de la región C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>=C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub> en Batorrodopsina, con una estructura 11-*trans* torsionada por la interacción electrostática de C<sub>12</sub> con un residuo de la opsina cargado positivamente. Se ha propuesto que, esta distorsión explicaría el eficiente almacenamiento de la energía fotónica llevada a cabo por la Batorrodopsina.<sup>38c</sup>

---

<sup>37</sup> Para retinales enriquecidos en <sup>2</sup>H y <sup>13</sup>C, ver: a) Groesbeek, M.; Lugtenburg, J. *Photochem. Photobiol.* **1992**, *56*, 903. b) Lugtenburg, J. *Eur J Clin Nutr* **1996**, *50*, S17. c) Lugtenburg, J.; Creemers, A. F. L.; Verhoeven, M. A.; van Wijk, A. A. C.; Verdegem, P. J. E.; Monnee, M. C. F.; Jansen, F. J. H. M. *Pure & Appl. Chem.* **2000**, *71*, 2245. d) Struts, A. V.; Salgado, G. F. J.; Tanaka, K.; Krane, S.; Nakanishi, K.; Brown, M. F. *J. Mol. Biol.* **2007**, *372*, 50. e) Dawadi, P. B. S.; Lugtenburg, J. *Molecules* **2010**, *15*, 1825.

<sup>38</sup> a) Eyring, G.; Curry, B.; Mathies, R.; Broek, A.; Lugtemburg, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5390. b) Brock, A. D.; Lugtenburg, J. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1981**, *99*, 363. c) Brock, A. D.; Lugtenburg, J. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1982**, *101*, 102. d) Eyring, G.; Curry, B.; Broek, A.; Lugtenburg, J.; Mathies, R. *Biochemistry* **1982**, *21*, 384. e) Pardoén, J. A.; van den Berg, E. M. M.; Winkel, C.; Lugtenburg, J. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1986**, *105*, 92. f) Palings, I.; Pardoén, J. A.; van den Berg, E. M.; Winkel, C.; Lugtemburg, J.; Mathies, R. A. *Biochemistry* **1987**, *26*, 2544. g) Palings, I.; van den Berg, E. M.; Lugtemburg, J.; Mathies, R. A. *Biochemistry* **1989**, *28*, 1498. h) Deng, H.; Manor, D.; Weng, G.; Rath, P.; Koutalos, Y.; Ebrey, T.; Gehard, R.; Lugtenburg, J.; Tsuda, M.; Callender, R. H. *Biochemistry* **1991**, *30*, 4495. i) Huang, L.; Deng, H.; Koutalos, Y.; Ebrey, T.; Groesbeek, M.; Lugtenburg, J.; Tsuda, M.; Callender, R. H. *Photochem. Photobiol.* **1997**, *66*, 747.

## 4. SÍNTESIS DE RETINOIDES

La determinación de la estructura de *trans*-retinol (vitamina A) fue llevada a cabo por Karrer<sup>39</sup> en 1931, la primera síntesis total fue desarrollada por Kuhn<sup>40</sup> en 1937 y la primera síntesis industrial por Isler para Hoffman-La Roche<sup>41</sup> en 1947. Desde entonces han sido numerosas las rutas descritas para la preparación de retinoides, una actividad estimulada por los importantes papeles biológicos de vitamina A y sus metabolitos.

Las metodologías empleadas pueden agruparse en dos tipos generales que implican, como etapa clave, bien la formación de alguno de los dobles enlaces de la cadena poliénica o bien la formación de algunos de los enlaces sencillos. A continuación se recogen algunos ejemplos representativos de cada aproximación.<sup>42</sup>

### 4.1. FORMACIÓN DE DOBLES ENLACES C=C

#### 4.1.1. REACCIONES DE OLEFINACIÓN

Las reacciones de olefinación (Wittig, Horner-Wadsworth-Emmons, Julia, Peterson, etc.) han sido exhaustivamente utilizadas en la síntesis de retinoides. Todas transcurren en condiciones suaves (básicas o virtualmente neutras), compatibles con la inestabilidad intrínseca de estos metabolitos, consiguiéndose generalmente rendimientos elevados al evitarse procesos secundarios habituales en sistemas poliénicos como polimerizaciones o reacciones electrocíclicas.

La reacción de Wittig fue utilizada como etapa clave en la síntesis industrial de vitamina A desarrollada por BASF<sup>43</sup> en 1975. En general, conduce a buenos rendimientos y estereoselectividades para la formación de los dobles enlaces disustituídos  $C_7=C_8$  y  $C_{11}=C_{12}$ , pero resulta difícil predecir la relación de isómeros *E/Z* en la formación de los dobles enlaces trisustituídos ( $C_9=C_{10}$  y  $C_{13}=C_{14}$ ).

---

<sup>39</sup> Karrer, P.; Mörf, R.; Walker, O. *Helv. Chim. Acta* **1931**, *14*, 1431.

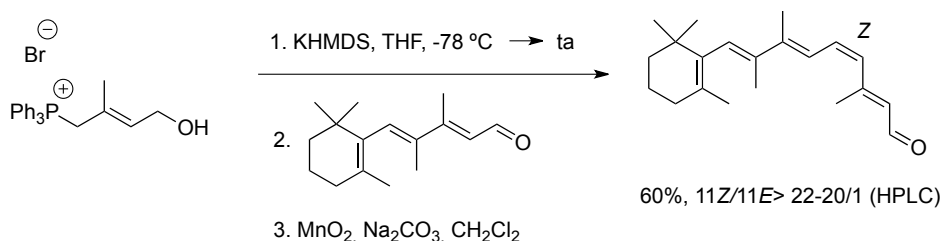
<sup>40</sup> Kuhn, R.; Morris, C. *Chem. Ber.* **1937**, *70*, 853.

<sup>41</sup> Isler, O.; Huber, W.; Ronco, A.; Kofler, M. *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1911.

<sup>42</sup> Para revisiones sobre la síntesis de retinoides, ver: a) Liu, R. S. H.; Asato, A. E. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1931. b) Domínguez, B.; Alvarez, R.; de Lera, A. R. *Org. Prep. Proced. Int.* **2003**, *35*, 239.

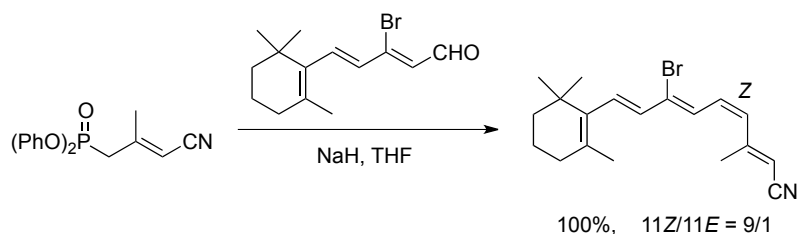
<sup>43</sup> Pommer, H.; Nürenbach, A. *Pure & Appl. Chem.* **1975**, *43*, 527.

Kobayashi<sup>44</sup> llevó a cabo la síntesis de 11-*cis*-retinal mediante una variante *cis*-selectiva que emplea fosforanos óxido-alílicos generados usando KHDMS como base. De Lera<sup>45</sup> ha aplicado esta variante a la síntesis de 8-metil-11-*cis*-retinal (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de 8-metil-11-*cis*-retinal mediante olefinación de Wittig *cis*-selectiva.

La reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) con aniones estabilizados de fosfonatos conduce a olefinas trisustituídas con elevada selectividad *E*, aunque también se han descrito condiciones que permiten obtener estereoselectivamente olefinas *Z*, como el empleo de fosfonatos bistrifluoroetilicos usando KN(TMS)<sub>2</sub> y éter 18-corona-6,<sup>46</sup> ó el empleo de diaril fosfonoacetatos, usando Tritón B ó NaH.<sup>47</sup> Lugtenburg<sup>48</sup> ha hecho uso de estas últimas condiciones para preparar (11Z)-9-desmetil-9-haloretinonitrilos en rendimientos cuantitativos y buenas estereoselectividades (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de (11Z)-9-desmetil-9-haloretinonitrilos mediante reacción de HWE con diaril fosfonatos.

De Lera<sup>34</sup> combinó las reacciones de HWE y de Wittig en la síntesis de análogos de retinal con átomos de flúor en posiciones impares de la cadena poliénica. Para la síntesis de 11-*cis*-11-fluororretinal, por ejemplo, la condensación de HWE de un aldehído α,β-insaturado con un α-

<sup>44</sup> Hosoda, A.; Taguchi, T.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 65.

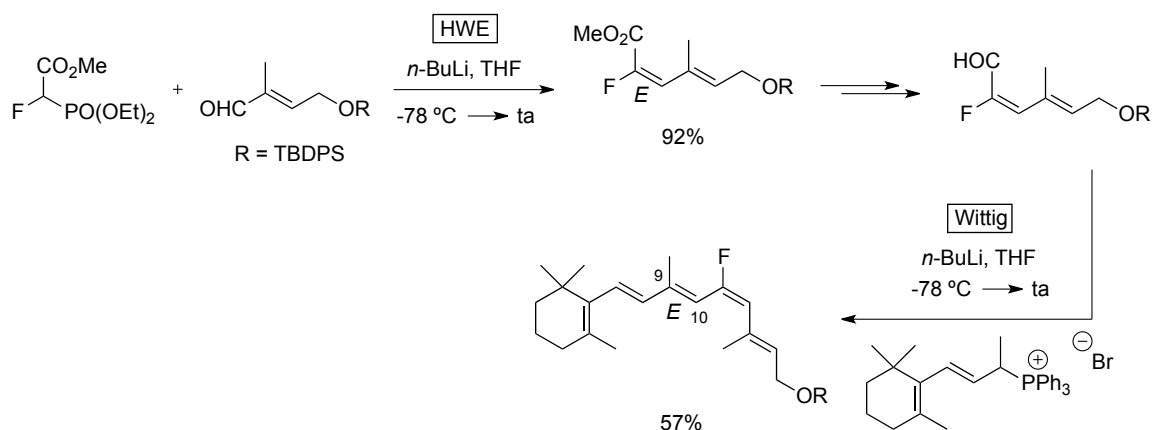
<sup>45</sup> a) Alvarez, R.; Domínguez, M.; Pazos, Y.; Sussman, F.; de Lera, A. R. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 5821. b) Domínguez, M.; Alvarez, R.; Pérez, M.; Palczewski, K.; de Lera, A. R. *ChemBioChem* **2006**, 7, 1815.

<sup>46</sup> Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405.

<sup>47</sup> Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934.

<sup>48</sup> Wang, Y.; Woo, W.; Van der Hoef, I.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2166.

fluorofosfonato estabilizado condujo mayoritariamente al éster  $\alpha$ -fluoro- $\alpha,\beta$ -insaturado de estereoquímica *E* (Esquema 6). La reducción y posterior reacción de Wittig de este fragmento con un iluro de fósforo derivado de  $\beta$ -ionona permitió acceder al doble enlace trisustituído  $C_9=C_{10}$  también de forma completamente *E*-estereoselectiva, presumiblemente debido al efecto electrónico del átomo de flúor geminal al aldehído; cuando esta reacción se lleva a cabo con el mismo aldehído sin flúor se obtiene una mezcla 3:2 de los isómeros 9*Z*/9*E*.

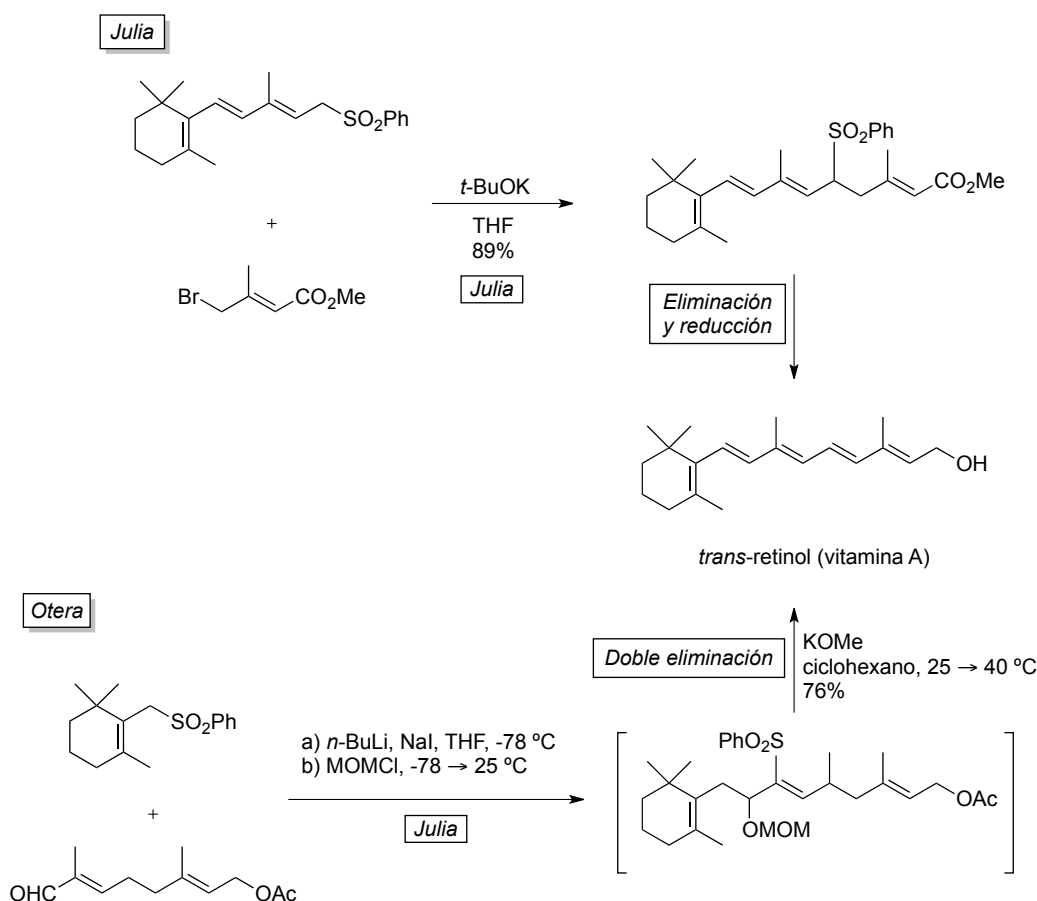


Esquema 6. Síntesis de 11-*cis*-11-fluororretinal usando reacciones de HWE y de Wittig.

En 1973 Julia<sup>49</sup> llevó a cabo la síntesis de *trans*-retinoato de metilo por alquilación del anión de una sulfona derivada de  $\beta$ -ionona con un bromuro alílico, seguida de eliminación de ácido sulfínico promovida por base; la reducción del éster obtenido conducía a vitamina A (Esquema 7). Esta metodología fue posteriormente optimizada por Otera,<sup>50</sup> que realizó el proceso en un único paso que incluía la reacción de Julia entre el anión de una sulfona derivada del  $\beta$ -ciclogeraniol y un aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado, el atrapado del alcohol generado con MOMCl, y una doble eliminación de MOMH y PhSO<sub>2</sub>H promovida por KOMe (Esquema 7).

<sup>49</sup> a) Julia, M.; Arnould, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 746. b) Chabardes, P.; Decor, J. P.; Varagnat, J. *Tetrahedron* **1977**, 33, 2799.

<sup>50</sup> a) Mandai, T.; Yanagi, T.; Araki, K.; Morisaki, Y.; Kawada, M.; Otera, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3670. b) Otera, J.; Misawa, H.; Onishi, T.; Suzuki, S.; Fujita, Y. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3834. c) Orita, A.; Yamashita, Y.; Toh, A.; Otera, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 779.

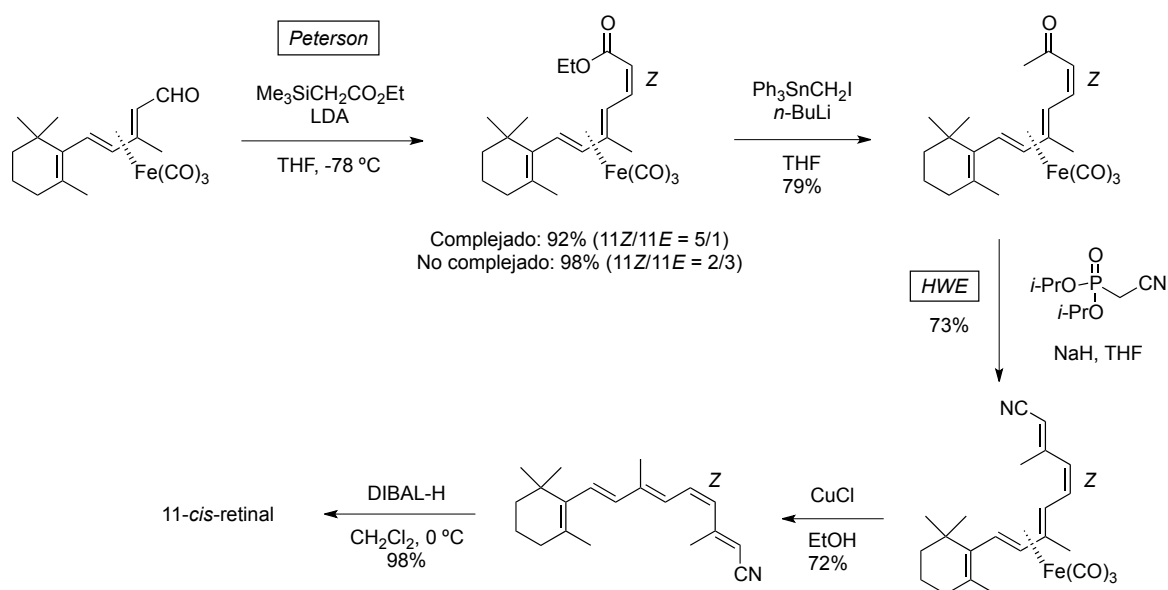


Esquema 7. Síntesis de vitamina A mediante reacción de Julia.

Wada<sup>51</sup> aprovechó el efecto protector y estereodirector de los complejos de hierro-tricarbonilo para llevar a cabo síntesis estereoselectivas de retinoides que utilizaban reacciones de Peterson y de HWE como etapas clave. Así, en la síntesis de 11-*cis*-retinal (Esquema 8), la reacción de Peterson que conduce a la formación del doble enlace  $\text{C}_{11}=\text{C}_{12}$  transcurre con elevada estereoselectividad *cis* ( $11Z/11E = 5/1$ ) debido a la interacción del grupo trimetilsililo con el complejo de hierro tricarbonilo; cuando la misma reacción se lleva a cabo sobre el aldehído no complejoado, se obtiene mayoritariamente el isómero 11*E* ( $11Z/11E = 2/3$ ).

<sup>51</sup> a) Wada, A.; Tanaka, Y.; Fujioka, N.; Ito, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2049. b) Wada, A.; Hiraishi, S.; Takamura, N.; Date, T.; Aoe, K.; Ito, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4343. c) Wada, A.; Ito, M. *Pure & Appl. Chem.* **2000**, 71, 2295. d) Wada, A.; Fujioka, N.; Tanaka, Y.; Ito, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2438.





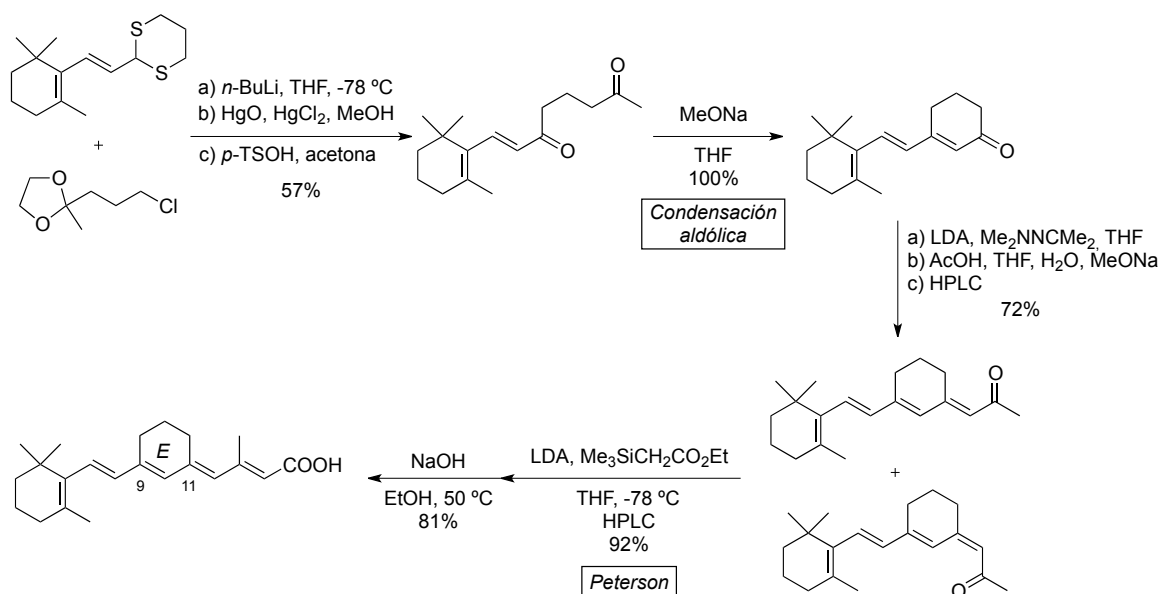
Esquema 8

#### 4.1.2. REACCIONES DE CONDENSACIÓN ALDÓLICA Y VARIANTES

Un método de formación de dobles enlaces ampliamente utilizado en la síntesis de retinoides es la reacción aldólica seguida de deshidratación.

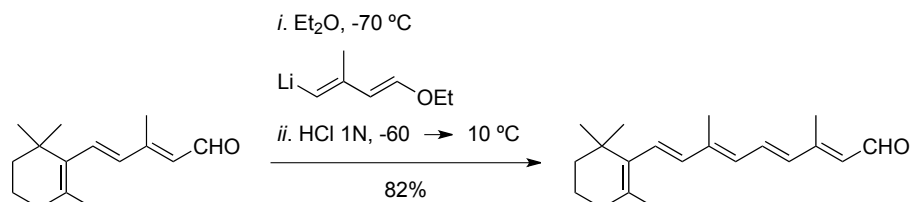
Ito<sup>52</sup> llevó a cabo la síntesis de ácidos retinoicos con configuraciones 9Z y 9E bloqueadas por la presencia de un ciclo de seis eslabones entre las posiciones C<sub>9</sub> y C<sub>11</sub>, mediante una secuencia que incluía una condensación aldólica y una olefinación de Peterson (Esquema 9).

<sup>52</sup> a) Katsuta, Y.; Aoyama, Y.; Osone, H.; Wada, A.; Uchiyama, S.; Kiamoto, T.; Masushige, S.; Kato, S.; Ito, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2659. b) Katsuta, Y.; Aoyama, Y.; Osone, H.; Wada, A.; Ito, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, *1*, 1405.



Esquema 9.

También se han descrito síntesis de retinoides mediante olefinaciones de compuestos carbonílicos con organolíticos obtenidos por intercambio halógeno-litio en  $\omega$ -haloenoléteres conjugados. Los correspondientes alcoholes se deshidratan en medio ácido y generan, de forma mayoritaria, los polienos de geometría *trans* (Esquema 10).<sup>53</sup>

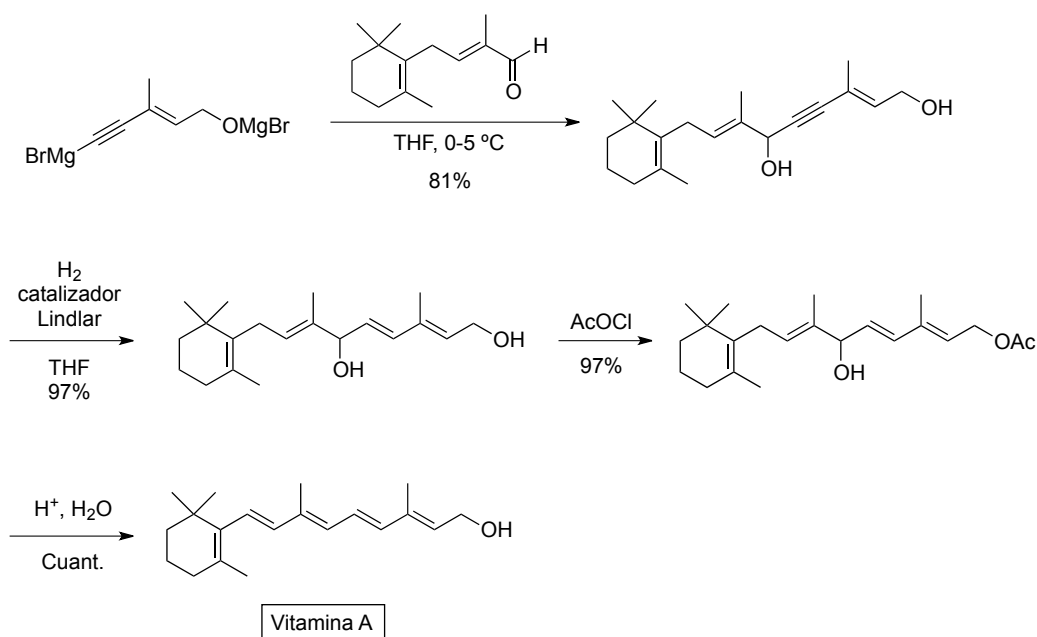


Esquema 10. Síntesis de *trans*-retinal empleando reactivos de vinil-litio.

La adición de un acetiluro a un carbonilo (aldehído o cetona)- $\alpha,\beta$ -insaturado conduce a un alcohol propargílico que puede evolucionar mediante una semideshidrogenación y deshidratación para dar el esqueleto poliolefínico de un retinoide.<sup>54</sup> Esta estrategia fue utilizada en la primera síntesis industrial desarrollada por Isler para Hoffman-La Roche<sup>41</sup> (Esquema 11).

<sup>53</sup> a) Duhamel, L.; Ancel, J. *Tetrahedron* **1992**, 48, 9237. b) Duhamel, L.; Duhamel, P.; Le Gallic, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 319.

<sup>54</sup> a) Oroshnik, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2651. b) Schwieter, U.; Saucy, G.; Montavon, M.; Planta, C. V.; Ruegg, R.; Isler, O. *Helv. Chim. Acta* **1962**, 45, 517. c) Jacobs, H. M. A.; Berg, M. H.; Bransma, L.; Arens, J. F. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, 1113.



Esquema 11.

Lugtenburg empleó una estrategia similar para la síntesis de retinales deuterados en diversas posiciones de la cadena poliénica. El deuterio es introducido en la semihidrogenación con  $\text{LiAlD}_4$ .<sup>38c,d,55</sup>

## 4.2. FORMACIÓN DE ENLACES SENCILLOS

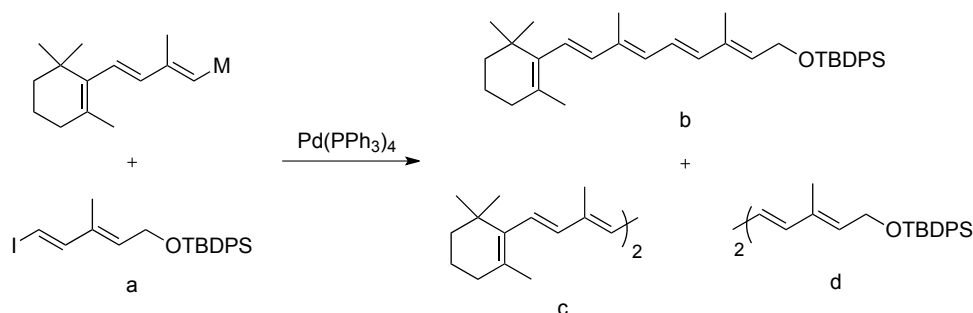
Las metodologías más utilizadas en los últimos años para la formación de los enlaces sencillos de la cadena poliénica de los retinoides están basadas en reacciones catalizadas por metales de transición. La variante más común es el acoplamiento cruzado entre un electrófilo orgánico y un compuesto organometálico, siendo los más empleados entre estos últimos los ácidos borónicos o boronatos (reacción de Suzuki), los estannanos (reacción de Stille), los organozíncicos (reacción de Negishi) y, para los derivados deshidrogenados, las reacciones de Cadiot-Chodkiewicz y de Sonogashira con derivados de alquínilcobre.

En 1991 Negishi<sup>56</sup> llevó a cabo un estudio pionero sobre la aplicación de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio a la síntesis de vitamina A (Tabla 2). Comprobó que,

<sup>55</sup> a) Brock and Lugtenburg b) van den Berg, E. M. M.; van der Bent, A.; Lugtenburg, J. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1990**, 109, 160.

<sup>56</sup> a) Negishi, E.; Owczarczyk, Z. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6683. Para aplicaciones más recientes de los organozíncicos en este campo: b) Zeng, F.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2001**, 3, 719. c) Lipshutz, B. H.; Clososki, G. C.;

aunque los mejores rendimientos se obtenían con los derivados de dialquenilzinc, los vinilmagnesianos y los vinilalanos podían ser también nucleófilos adecuados.



M	Disolvente	T (°C)	t (h)	a	b	c	d
Zn <sub>1/2</sub>	THF	25	1	0	87	4	trazas
AlMe <sub>2</sub>	THF	25	3	33	41	5	3
Mg <sub>1/2</sub>	THF	25	3	35	57	2	1
SnMe <sub>3</sub>	THF ó HMPA	25	3	>90	trazas	trazas	trazas
SnMe <sub>3</sub>	HMPA	65	3	trazas	39	18	19
Cu•MgX <sub>2</sub>	THF	-20 → 25	3	64	11	10	8
BO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	benceno, MeOH	90	3	14	trazas	0	0
ZrCp <sub>2</sub> Cl	THF	25	3	67	trazas	33	17

Tabla 2. Estudio pionero de Negishi sobre la aplicación de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd a la síntesis de vitamina A.

Posteriormente varios grupos de investigación han demostrado que las reacciones de Suzuki y Stille resultan las variantes más eficaces, convirtiéndose en los últimos años en las metodologías de referencia para la síntesis de retinoides. Todas estas aproximaciones se caracterizan por preservar la integridad geométrica de los fragmentos vinílicos utilizados, pudiendo emplearse en la síntesis estereoespecífica de polienos con configuración *Z* en alguno de los dobles enlaces.

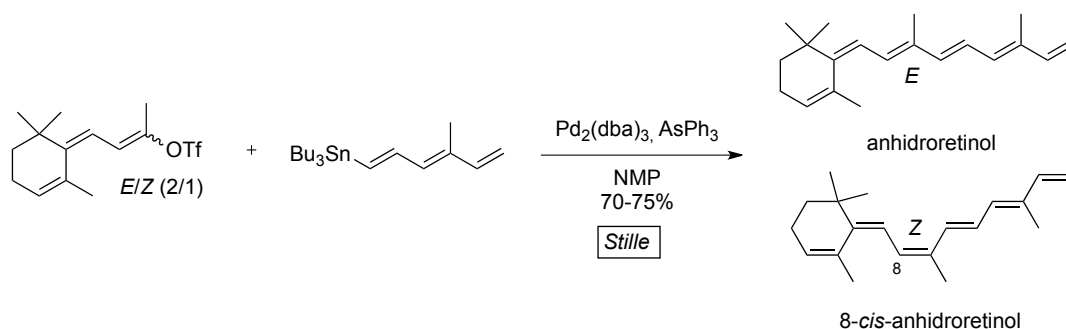
#### 4.2.1. REACCIÓN DE STILLE

Una de las primeras aplicaciones de la reacción de Stille a la síntesis de retinoides fue la síntesis del metabolito hexaénico anhidroretinol y su isómero 8-*cis*, llevada a cabo por de Lera.<sup>57</sup> La etapa clave de la secuencia consistió en el acoplamiento, bajo las condiciones desarrolladas por

Chrisman, W.; Chung, D. W.; Ball, D. B.; Howell, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4561. d) Negishi, E.; Wang, G.; Rao, H.; Xu, Z. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3151.

<sup>57</sup> Alvarez, R.; Iglesias, B.; López, S.; de Lera, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5659.

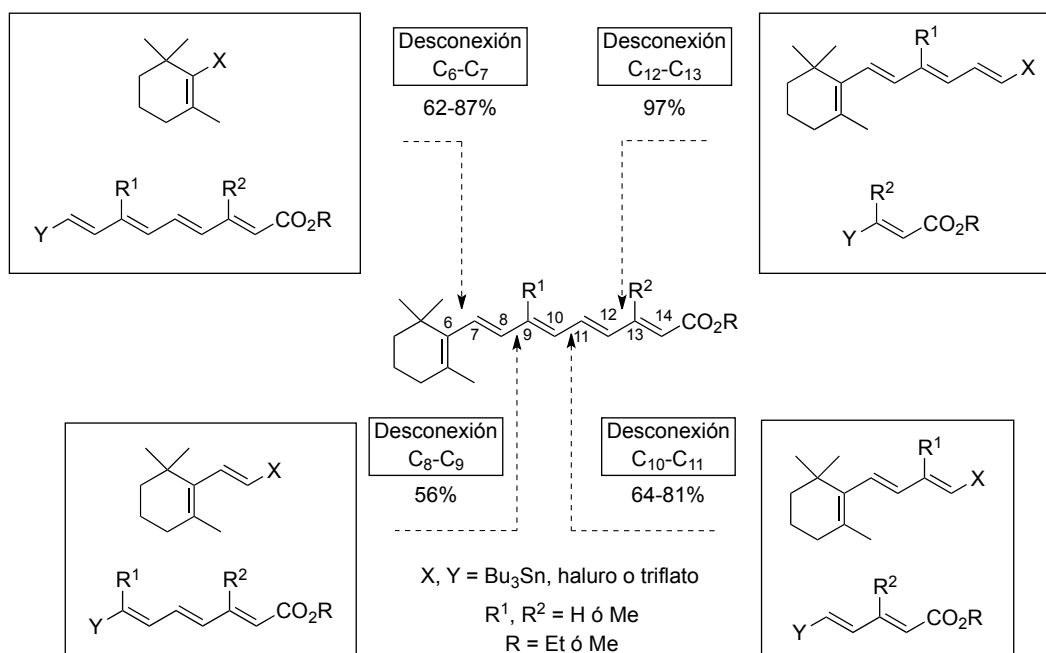
Farina [ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{AsPh}_3$ , NMP], de un triflato triénico derivado de *retro*-ionona y de un estannano triénico (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis de anhidretinol mediante reacción de Stille.

Posteriormente, de Lera<sup>58</sup> llevó a cabo un estudio exhaustivo de la aplicación de la reacción de Stille a la síntesis de retinoides abordando todas las posibles desconexiones de los enlaces sencillos de la cadena poliénica (Esquema 13). Empleando de nuevo las condiciones desarrolladas por Farina preparó todos los análogos metilados o desmetilados en las posiciones  $\text{C}_9$  y  $\text{C}_{13}$  de los *trans*-retinoatos de metilo o etilo. La desconexión más convergente y directa resultó ser la del enlace  $\text{C}_{10}\text{-C}_{11}$ , que implicaba el acoplamiento de yoduros triénicos derivados de  $\beta$ -ionona con dienil estannanos. Especialmente interesante resultó la desconexión del enlace  $\text{C}_6\text{-C}_7$ , que requirió el acoplamiento entre un triflato de ciclohexenilo altamente impedido y un estannano tetraénico. La sensibilidad de la reacción de Stille al impedimento estérico ocasionó, para los sustratos impedidos, problemas de homoacoplamiento del estannano y caídas de los rendimientos requiriéndose, en algunos casos, un incremento de la temperatura para completar el acoplamiento.

<sup>58</sup> a) Domínguez, B.; Iglesias, B.; de Lera, A. R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4135. b) Domínguez, B.; Iglesias, B.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 15071.



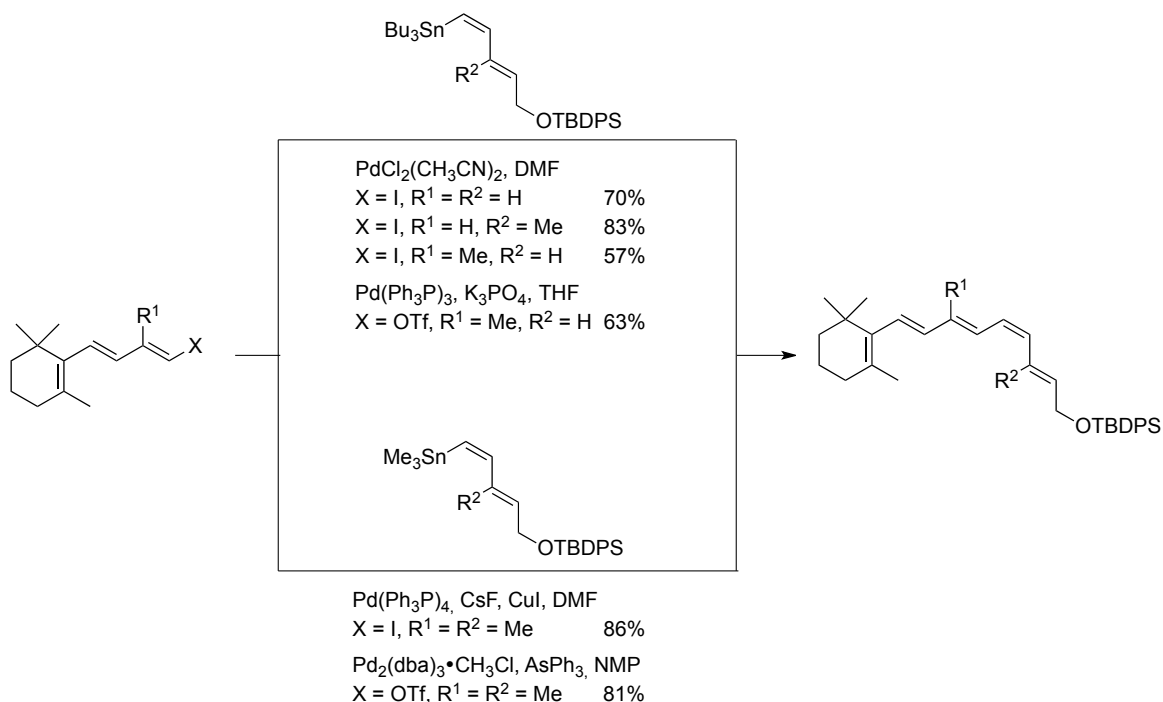
Esquema 13. Preparación de *trans*-retinoatos de metilo o de etilo mediante reacciones de Stille que implican desconexiones en cada uno de los enlaces sencillos de la cadena poliénica.

Wada<sup>59</sup> ha hecho uso también del acoplamiento de Stille de triflatos para la síntesis de ácidos retinoicos 13-sustituídos y de ácidos 9*E* y 9*Z*-heteroaril retinoicos.

Más recientemente, nuestro grupo de investigación ha desarrollado una síntesis estereoespecífica y altamente convergente de 11-*cis*-retinoides usando por primera vez el acoplamiento cruzado catalizado por paladio de yoduros o triflatos de trienilo derivados de la  $\beta$ -ionona con (1*Z*,3*E*)-dienilestannanos (Esquema 14).<sup>60</sup>

<sup>59</sup> a) Wada, A.; Fukunaga, K.; Ito, M. *Synlett* **2001**, 800. b) Wada, A.; Babu, G.; Shimomoto, S.; Ito, M. *Synlett* **2001**, 1759. c) Wada, A.; Fukunaga, K.; Ito, M.; Mizuguchi, Y.; Nakagawa, T.; Okano, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3931. d) Wada, A.; Matsuura, N.; Mizuguchi, Y.; Nakagawa, K.; Ito, M.; Okano, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8471. e) Okitsu, T.; Iwatsuka, K.; Wada, A. *Chem. Comm.* **2008**, 6330.

<sup>60</sup> López, S.; Montenegro, J.; Saá, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9572.

Esquema 14. Síntesis de 11-*cis*-retinoides mediante acoplamiento de Stille de (1*Z*,3*E*)-dienilestannanos.

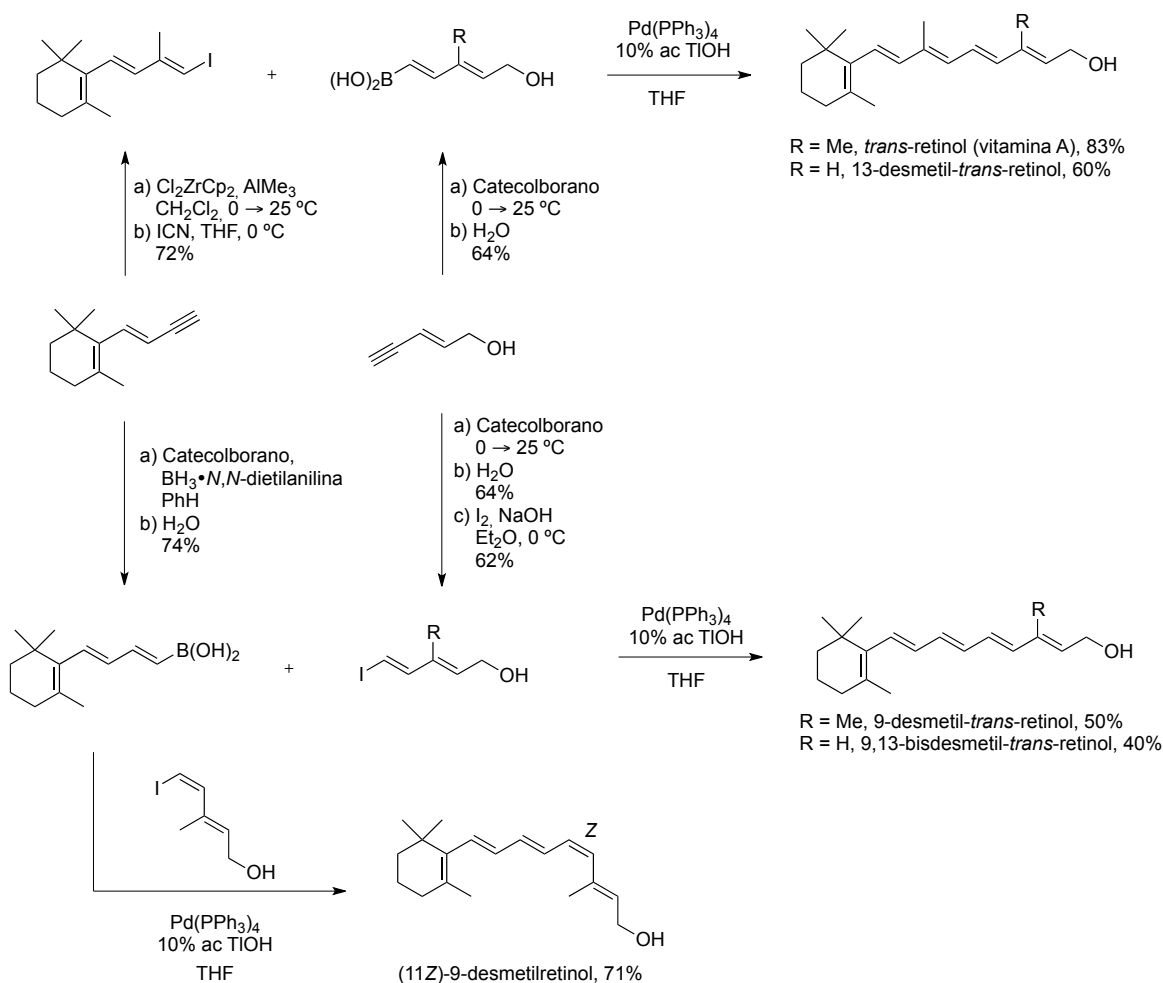
#### 4.2.2. REACCIÓN DE SUZUKI

La reacción de Suzuki presenta ciertas ventajas sobre la de Stille basadas en su mayor tolerancia al impedimento estérico y en la menor toxicidad de los subproductos generados.

De Lera<sup>61</sup> aplicó esta reacción a la síntesis de vitamina A y de sus análogos desmetilados en las posiciones 9 y/o 13, mediante una aproximación convergente que permitía incorporar tanto el ácido borónico como el yoduro complementario en cualquiera de los dos fragmentos precursores; además, usando un yoduro de estereoquímica *cis*, accedió también al (11*Z*)-9-desmetilretinol (Esquema 15). Esta metodología permitió también la preparación de otros análogos con modificaciones en la cadena poliénica como el 13-desmetil-14-metilretinal o el (13*Z*)-13-bromo-13-desmetilretinal.<sup>62</sup>

<sup>61</sup> a) de Lera, A. R.; Torrado, A.; Iglesias, B.; López, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6205. b) Torrado, A.; Iglesias, B.; López, S.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **1995**, 51, 2435.

<sup>62</sup> Alvarez, R.; Iglesias, B.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13779.

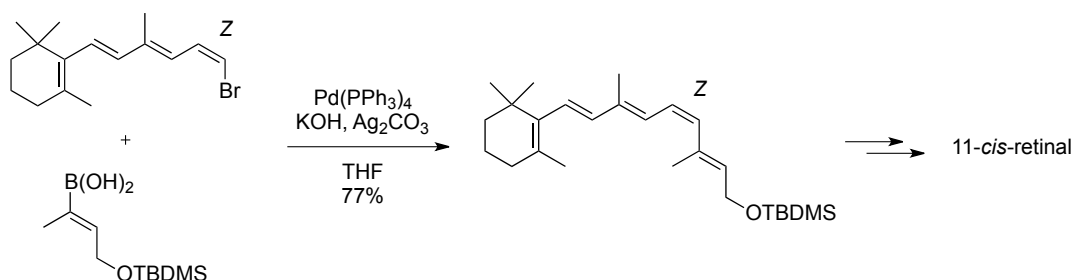


Esquema 15. Síntesis de retinoides mediante reacción de Suzuki

Uenishi<sup>63</sup> llevó a cabo la síntesis de 11-*cis*-retinal mediante reacción de Suzuki de un bromuro tetraénico *cis* con un ácido alquencilborónico trisustituído, haciendo uso del efecto acelerador de las sales de plata (Esquema 16).

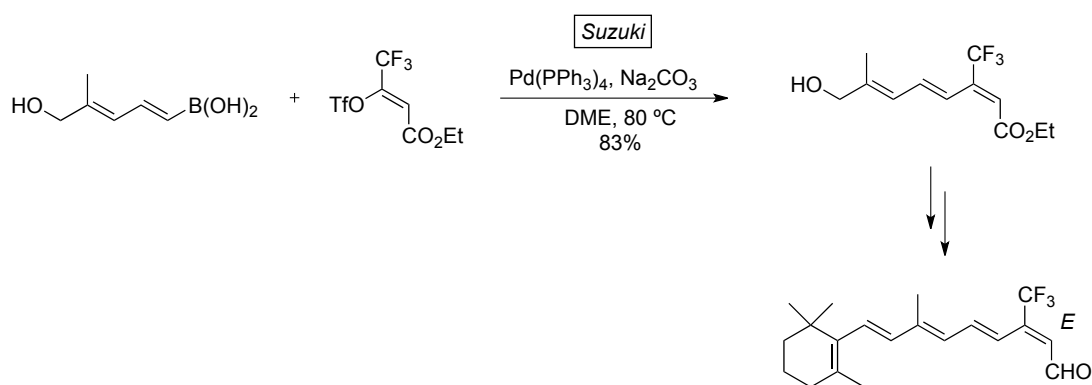
<sup>63</sup> a) Uenishi, J.; Kawahama, R.; Yonemitsu, O.; Wada, A.; Ito, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 320. b) Uenishi, J.; Matsui, K.; Wada, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3093.





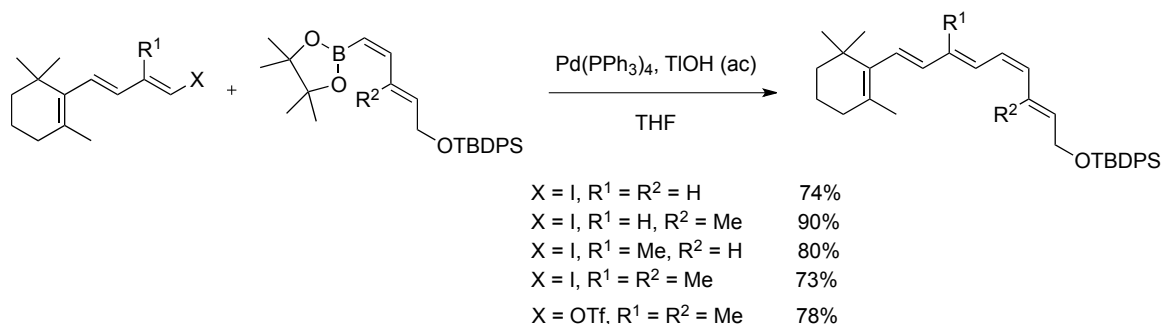
Esquema 16. Preparación de 11-*cis*-retinal por acoplamiento de Suzuki de un bromuro tetraénico *cis* y un ácido vinil borónico trisustituído.

Los triflatos son también buenos electrófilos para la reacción de Suzuki. De Lera<sup>62</sup> utilizó el acoplamiento de un ácido dienil borónico y un viniltriflato trisustituído en la síntesis de (13*E*)-13-trifluorometilretinal (Esquema 17).



Esquema 17. Síntesis de (13*E*)-13-trifluorometilretinal mediante acoplamiento de Suzuki.

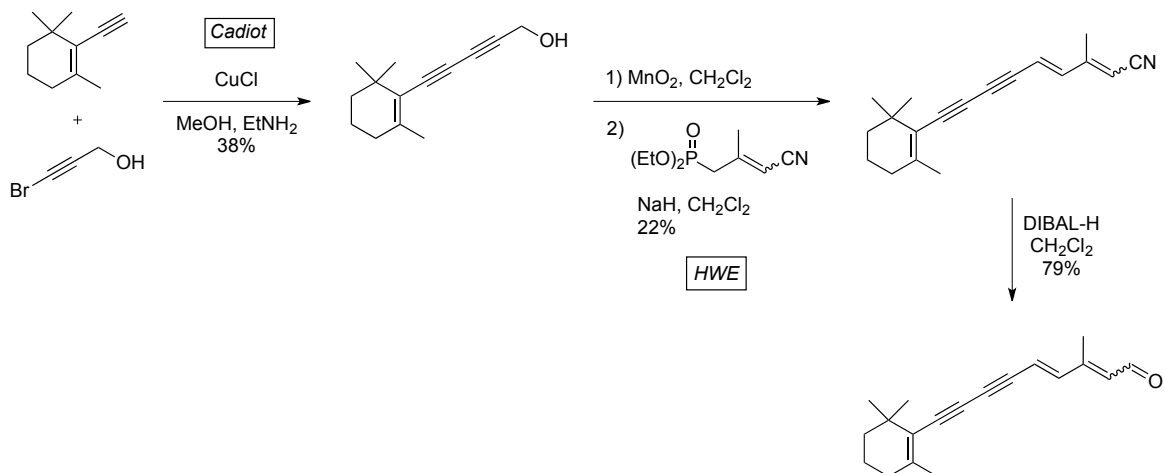
Más recientemente, nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo una síntesis estereoespecífica y altamente convergente de 11-*cis*-retinoides usando por primera vez el acoplamiento cruzado catalizado por paladio de yoduros o triflatos de trienilo derivados de la  $\beta$ -ionona con (1*Z*,3*E*)-dienilboranos (Esquema 18).<sup>60</sup>



Esquema 18. Preparación de 11-*cis*-retinoides por acoplamiento de Suzuki de (1*Z*,3*E*)-dienilboronatos.

#### 4.2.3. REACCIÓN DE CADIOT-CHODKIEWICZ

Hopf<sup>64</sup> preparó varias familias de dideshidro retinales empleando reacciones de Cadiot-Chodkiewicz, combinadas con olefinaciones de HWE (Esquema 19).



Esquema 19. Síntesis de 7,8,9,10-bis(dideshidro retinal) mediante acoplamiento de Cadiot-Chodkiewicz.

#### 4.2.4. REACCIÓN DE SONOGASHIRA

La reacción de Sonogashira ha sido empleada principalmente para generar dideshidro retinoides intermedios, que en etapas posteriores serían reducidos para generar los retinoides deseados.

Existen diferentes métodos para llevar a cabo la semirreducción estereoselectiva de un alquino<sup>65</sup> siendo la hidrogenación con catalizador de Lindlar la manera más fácil de obtener *cis*-alquenos,<sup>66</sup> y la reducción con  $\text{Li}$  ó  $\text{Na}$  en amoníaco el método tradicional para obtener *trans*-alquenos.<sup>67</sup>

Sin embargo, estos métodos han fallado hasta el momento, a la hora de reducir dideshidro retinoides para obtener estereoselectivamente *cis*- o *trans*-retinoides.

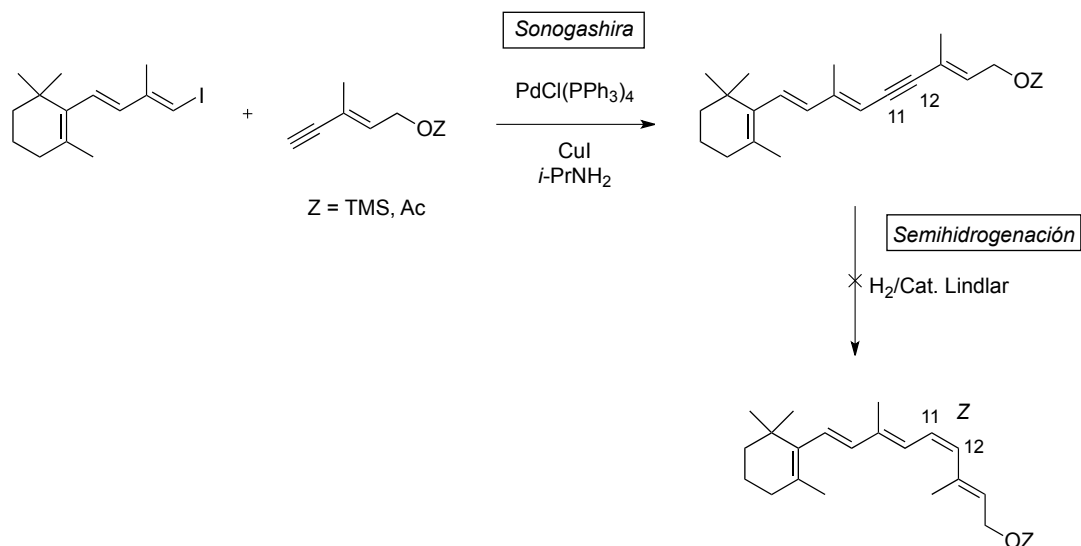
<sup>64</sup> Hopf, H.; Krause, N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3323.

<sup>65</sup> Referencias generales: a) Siegel, S. *Comprehensive Organic Chemistry*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Semmelhack, M. F.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 8, capítulo 3.1. b) Takaya, H.; Noyori, R. *Comprehensive Organic Chemistry*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Semmelhack, M. F.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 8, capítulo 3.2. c) Pasto, D. J. *Comprehensive Organic Chemistry*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Semmelhack, M. F.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 8, capítulo 3.3.

<sup>66</sup> a) Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 446. b) Lindlar, H.; Dubuis, R. *Org. Synth. Coll.* **1973**, 5, 880.

<sup>67</sup> a) Brandsma, L.; Nieuwenhuizen, W. F.; Zwikker, J. W.; Mäeorg, U. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 775. b) Kaufman, D.; Johnson, E.; Mosher, M. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5613.

Negishi formó el enlace central C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> de 11,12-dideshidro retinoides en excelentes rendimientos por acoplamiento de Sonogashira de un yoduro triénico derivado de β-ionona y un eninol protegido<sup>56a</sup> (Esquema 20). Pero encontró que la semireducción del triple enlace con H<sub>2</sub> / catalizador Lindlar presentaba problemas de estereoselectividad, a pesar de que Oroshnik había llevado a cabo reducciones preliminares sobre este sustrato en un 40%.<sup>68</sup>

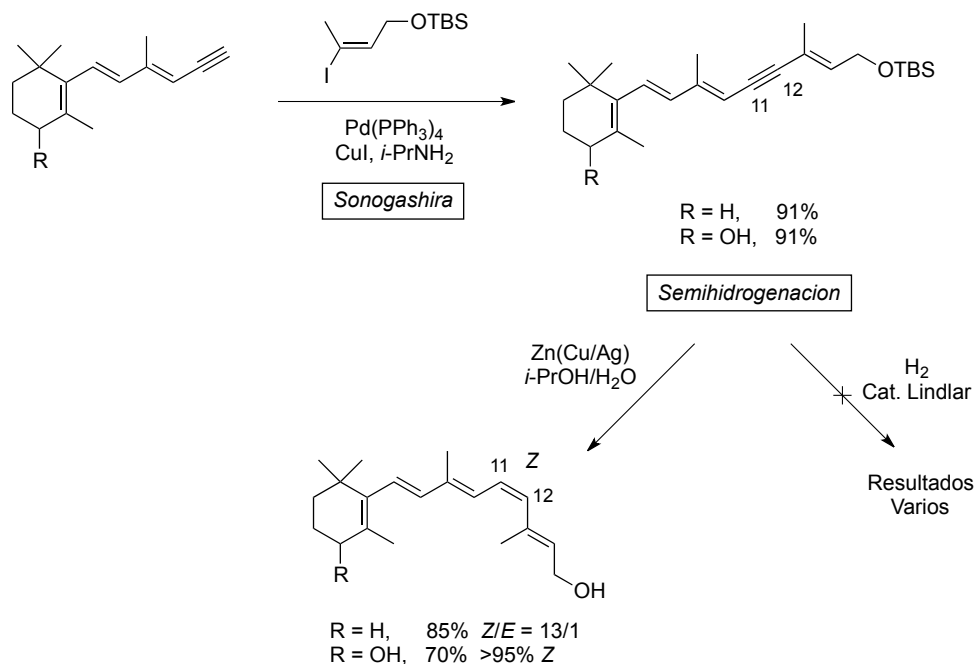


Esquema 20

Posteriormente, Nakanishi<sup>69</sup> preparó 11,12-dideshidro retinol y su 4-hidroxiderivado por acoplamiento de Sonogashira de un trienino derivado de la β-ionona y un yoduro de alqueno trisustituído (Esquema 21). Encontró también que la reducción Lindlar conducía a resultados que variaban en función del porcentaje de envejecimiento del catalizador.

<sup>68</sup> Oroshnik, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2651.

<sup>69</sup> a) Borhan, B.; Souto, M. L.; Um, J. M.; Zhou, B.; Nakanishi, K. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1172. b) Souto, M.; Um, J.; Borhan, B.; Nakanishi, K. *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 2617. c) Fujimoto, Y.; Ishihara, J.; Maki, S.; Fujiota, N.; Wang, T.; Furuta, T.; Fishkin, N.; Borhan, B.; Berova, N.; Nakanishi, K. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4198. d) Nesnas, N.; Rando, R. R.; Nakanishi, K. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6577.



Esquema 21.

Finalmente encontró que la semirreducción con polvo de zinc activado con Cu/Ag en metanol/agua, conducía a los 11-*cis*-retinoides en excelentes rendimientos y estereoselectividades.<sup>69</sup> Sin embargo, estas mismas condiciones se aplicaron a la reducción de otros análogos como [9,10-<sup>13</sup>C]-11,12-dideshidro retinol, condujeron al correspondiente [9,10-<sup>13</sup>C]-retinol en pobres estereoselectividades (11Z/11E = 3/1).<sup>70</sup>

### 4.3. OTROS MÉTODOS

Existe una casos de métodos, no incluídos en los apartados anteriores, que permiten acceder también de forma estereoselectiva al esqueleto de los retinoides como la eliminación reductora de but-2-eno-1,4-dioles promovida por “Ti(0)”,<sup>71</sup> reacciones pericíclicas,<sup>72</sup> fotoisomerización de *trans*-retinales,<sup>73</sup> etc...

<sup>70</sup> McLean, N. J.; Gansmuller, A.; Concistre, M.; Brown, L. J.; Levitt, M. H.; Brown, R. C. D. *Tetrahedron* **2011**, 67, 8404.

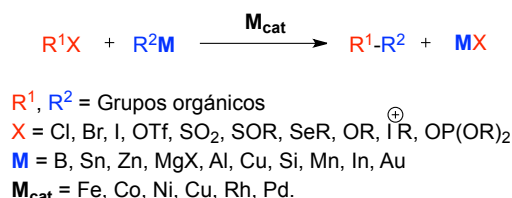
<sup>71</sup> a) Solladié, G.; Girardin, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 213. b) Solladié, G.; Girardin, A.; Métra, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 209. c) Solladié, G.; Berl, V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3477.

<sup>72</sup> a) Okamura, W. H. *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 81. b) Iglesias, B.; Torrado, A.; de Lera, A. R.; López, S. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2696.

<sup>73</sup> a) Denny, M.; Liu, R. S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4865. b) Borhan, B.; Kunz, R.; Wang, A. Y.; Nakanishi, K.; Bojkova, N.; Yoshihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5758.

## 5. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO CATALIZADAS POR METALES DE TRANSICIÓN

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición entre compuestos organometálicos y halogenuros o pseudohalogenuros orgánicos constituyen una de las metodologías más potentes para la formación de enlaces C-C (Esquema 22).<sup>74</sup>



Esquema 22. Esquema general de las reacciones de acoplamiento cruzado.

Los grupos salientes habituales son los haluros (orden de reactividad: yoduro > bromuro > cloruro), aunque también pueden utilizarse triflatos, mesilatos, tosilatos, sales de yodonio y de diazonio, etc.

Los grupos orgánicos portaban tradicionalmente carbonos  $sp^2$  ó  $sp$ , pero en los últimos años se han descrito condiciones que hacen posible la utilización de carbonos  $sp^3$  evitando la indeseada reacción de β-eliminación de hidruro.

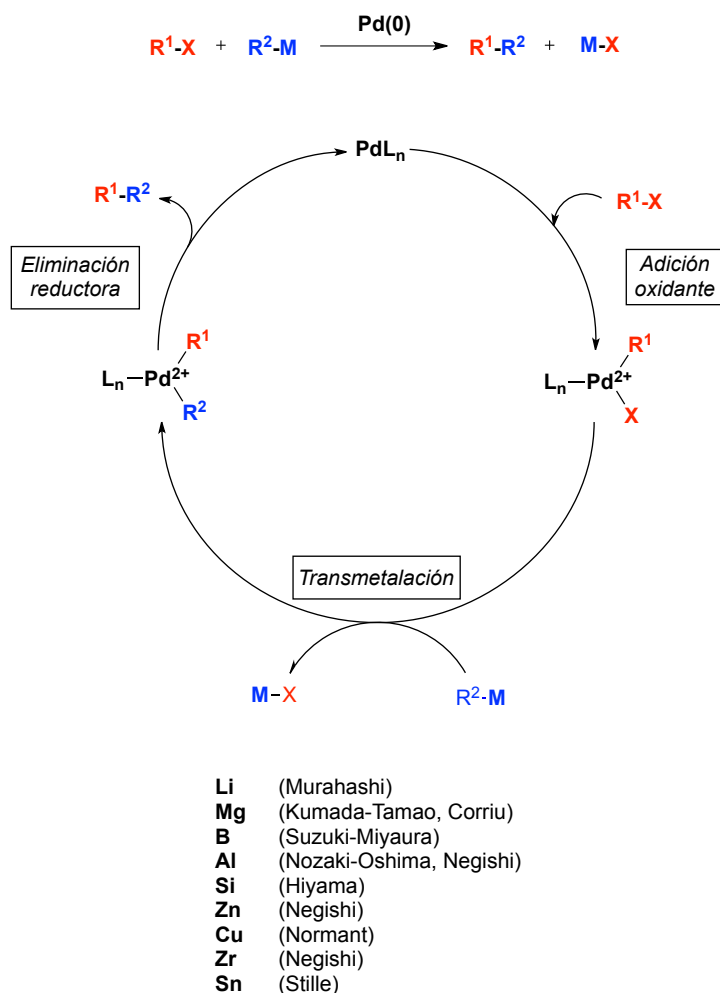
Los catalizadores suelen ser complejos de paladio o de níquel. En los primeros, la especie activa es Pd(0) aunque suelen usarse complejos de Pd(II), más estables, que son rápidamente reducidos *in situ*. Los ligandos más comúnmente utilizados son las fosfinas, aunque también pueden actuar como ligandos moléculas de disolvente, especialmente si son buenos dadores como el acetonitrilo y la DMF.

Los primeros ejemplos de reacciones de acoplamiento cruzado fueron descritos por Kumada-Tamao y Corriu en 1972 y usaban reactivos de Grignard y catalizadores de níquel. Desde entonces se han usado muchos otros reactivos organometálicos: derivados de litio, boro, aluminio, zirconio, zinc, cobre, estaño, oro, indio, etc, actuando en la gran mayoría de los casos

<sup>74</sup> a) *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F.; J. Stang, P.; Eds. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998; p. 517. b) *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions. 2ª Ed*; De Meijere, A.; Diederich, F.; Eds. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004; Vol. 1 y 2. c) Negishi, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 233. d) Nolan, S. P.; Navarro, J. *Comprehensive Organometallic Chemistry III*; Hiyama, T.; Elsevier: Oxford, 2007; Vol. 11, Cap. 11.01., p. 1. e) Seechurn, C. C. C. J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.

un complejo de paladio como catalizador. Las reacciones de acoplamiento cruzado más utilizadas tradicionalmente son el acoplamiento de organoboranos (reacción de Suzuki), el acoplamiento de organoestannanos (reacción de Stille) y el acoplamiento de organometálicos de zinc (reacción de Negishi).

El mecanismo general de las reacciones de acoplamiento cruzado puede representarse de forma simplificada mediante un ciclo de tres etapas (Esquema 23). La primera etapa consiste en la adición oxidante del electrófilo orgánico a un metal de transición de baja valencia ( $\text{Pd}^0$  en el ejemplo) para dar una especie  $\text{R}^1\text{-Pd(II)-X}$ . Posteriormente, la transmetalación del grupo  $\text{R}^2$  desde el compuesto organometálico al paladio da lugar a la formación de un complejo de paladio con dos grupos orgánicos diferentes  $\text{R}^1\text{-Pd(II)-R}^2$  que, finalmente y mediante una eliminación reductora, conduce a la formación del producto de acoplamiento y a la recuperación del catalizador original.



Esquema 23. Mecanismo general simplificado de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición.

## 5.1. REACCIÓN DE HIYAMA<sup>75</sup>

A pesar de que el silicio es un elemento ampliamente utilizado en química orgánica,<sup>76</sup> y a pesar de las ventajas que los organosilanos exhiben frente a los organometálicos usados tradicionalmente en reacciones de acoplamiento cruzado: baja toxicidad (que les hace más benignos medioambientalmente que los derivados de estaño), elevada estabilidad química (en comparación con los organoboranos), bajo peso molecular, fácil accesibilidad, etc., los derivados de silicio no fueron considerados en un primer momento de interés para este tipo de acoplamientos. Esto se debía a que, aunque al igual que el estaño, el silicio está localizado en el grupo 14 del sistema periódico y, aunque ambos elementos tienen una electronegatividad similar ( $\text{Sn} = 1.96$ ;  $\text{Si} = 1.90$ ), los organosilanos tetracoordinados contrariamente a los organoestannanos no son capaces de transferir sus grupos al Pd.

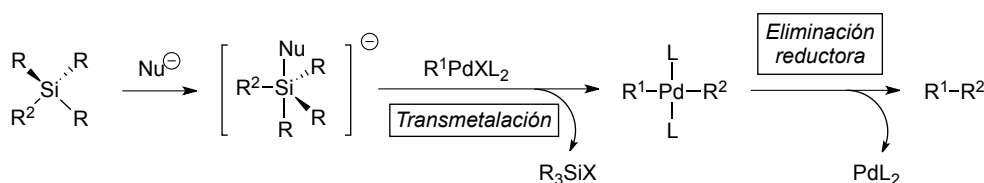
La situación cambió definitivamente a finales de los años 80 cuando Hiyama encontró que los organosilanos podían participar en reacciones de acoplamiento cruzado si se usaba un activador nucleófilo (base de Lewis), cuya función sería la de generar *in situ* una especie de silicio pentacoordinado que sí transmetalaba con el paladio (Esquema 24).<sup>77</sup>

---

<sup>75</sup> a) Hiyama, T.; Hatanaka, Y. *Pure & Appl. Chem.* **1994**, 66, 1471. b) Horn, K. A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1317. c) Hiyama, T. *Organosilicon Compounds in Cross-Coupling Reactions* en *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F.; Stang, P. J.; Eds Wiley-VCH: Weinheim, 1998; p. 421. d) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 835. e) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 1531. f) Hiyama, T.; Shirakawa, E. *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 61. g) Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 58. h) Denmark, S. E.; Ober, M. H. *Aldrichimica Acta* **2003**, 36, 75. i) Sahoo, A. K.; Oda, T.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1715. j) Spivey, A.; Gripton, C.; Hannah, J. P. *Curr. Org. Synth.* **2004**, 1, 211. k) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Organosilicon Compounds in Cross-Coupling Reactions* en *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. de Meijere, A.; Diederich, F.; Wiley-VCH: Eds.; Weinheim, Germany, 2004; Vol. 1, p. 163. l) Handy, C. J.; Manoso, A. S.; McElroy, W. T.; Seganish, W. M.; DeShong, P. *Tetrahedron* **2005**, 61, 12201. m) Denmark, S.; Baird, J. D. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4954. n) Denmark, S. E.; Regen, C. S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1486. o) Denmark, S. E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2915. p) Denmark, S. E.; Butler, C. R. *Chem. Comm.* **2009**, 20. q) Denmark, S. E.; Liu, J. H.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2987. r) Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4893.

<sup>76</sup> a) *The Chemistry of Organosilicon Compounds*; Patai, S.; Rappoport, Z.; Eds. John Wiley: Chichester, 1989. b) Corriu, R. J. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 686, 1. c) Xu, L.-W. *Curr Org Chem* **2011**, 15, 2742.

<sup>77</sup> Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918.

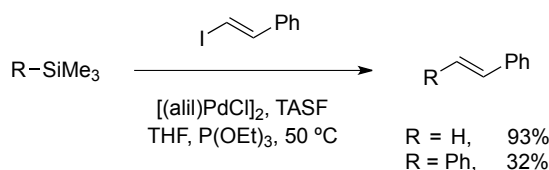


Esquema 24. Acoplamiento cruzado catalizado por paladio de organosilanos activados.

### 5.1.1. PRIMEROS ACOPLAMIENTOS: TRIALQUILSILANOS Y HALOSILANOS

Hiyama encontró que el empleo de TASF (difluorotrimetilsilicato de tris(dietilamino)sulfonio) permitía el acoplamiento cruzado, catalizado por paladio, de trialquilsilanos con yoduros y bromuros arílicos y vinílicos. El ión fluoruro resultaba un excelente activante debido a la elevada entalpía (159 kcal/mol) del enlace Si-F formado.

La reacción transcurría en excelentes rendimientos para el trimetilvinilsilano. Sin embargo, la fuente externa de flúor no era suficiente para llevar a cabo el acoplamiento cuando se usaban alquensilanos más complejos (Esquema 25).<sup>77</sup>

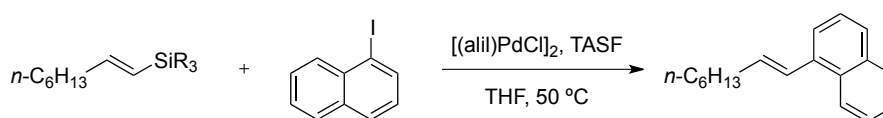


Esquema 25. Primeros ejemplos de acoplamiento de organosilanos.

Estos resultados impulsaron a Hiyama a intentar la activación utilizando sustituyentes halogenados (cloro y fluorosilanos)<sup>78</sup> unidos directamente al silicio, para provocar un aumento de la polaridad del enlace C-Si, con haluros arílicos transcurría en excelentes rendimientos (Tabla 3).

<sup>78</sup> a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 268. b) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2719. c) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7793. d) Takahashi, K.; Minami, T.; Ohara, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8263.





SiR <sub>3</sub>	t (h)	Rendimiento (%)
SiMe <sub>3</sub>	24	0
SiMe <sub>2</sub> F	105	81
SiMeF <sub>2</sub>	48	74

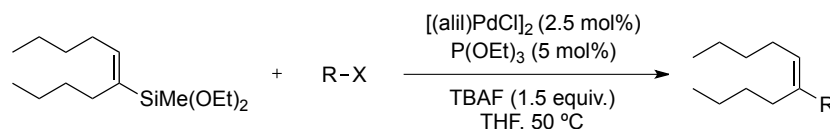
Tabla 3. Acoplamiento de Hiyama de fluorosilanos.

Sin embargo, los halosilanos presentaban serios problemas de inestabilidad<sup>77</sup> y han sido posteriormente poco utilizados.

### 5.1.2. ACOPLAMIENTO DE SILANOS OXIGENADOS

#### 5.1.2.1. ORGANOSILOXANOS

En 1989, y de forma casi simultánea a los estudios de Hiyama con fluorosilanos, Tamao acopló eficazmente alquensiloxanos (mono-, di- y trisiloxanos) con yoduros y bromuros arílicos y vinílicos usando TBAF como activante (Tabla 4).<sup>79</sup>



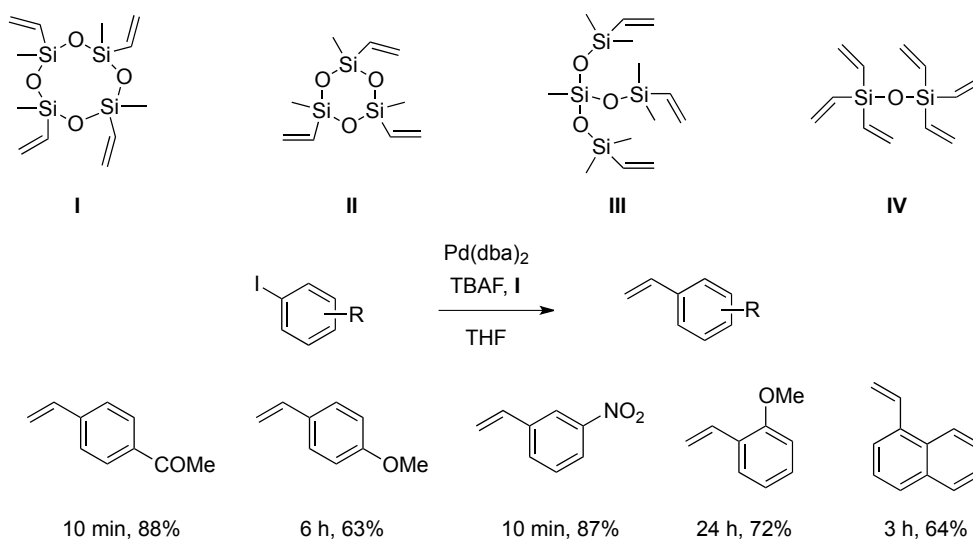
Haluro	t (h)	Producto	Rendimiento (%)
1-Np-I	5		95
Ph-I	5		90
Br-CH=CH-Ph	16		73

Tabla 4. Primeros ejemplos de acoplamientos de vinilsiloxanos.

Posteriormente, se han descrito múltiples fuentes de paladio que catalizan la reacción ( $[(\text{alil})\text{PdCl}]_2$ ,<sup>80</sup>  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ <sup>81</sup> ó  $\text{PdBr}_2$ <sup>82</sup>), si bien los catalizadores más empleados son  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ <sup>83</sup> y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ .<sup>84</sup>

<sup>79</sup> Tamao, K.; Kobayashi, K.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6051.

Denmark<sup>82,83b</sup> utilizó los ciclooligosiloxanos **I** y **II**, el ortosiliconato **III** y el hexavinildisiloxano **IV**, comerciales y baratos, para la vinilación de haluros de arilo y alqueno. (Esquema 26).



Esquema 26. Ciclooligosiloxanos comerciales y su empleo en reacciones de vinilación.

Denmark llevó a cabo la hidrosililación *syn* de alquinos terminales y el subsiguiente acoplamiento del vinilsiloxano formado, en un solo paso (*one-pot*), en excelentes rendimientos (Esquema 27).<sup>85</sup>

<sup>80</sup> Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Synlett* **1991**, 845.

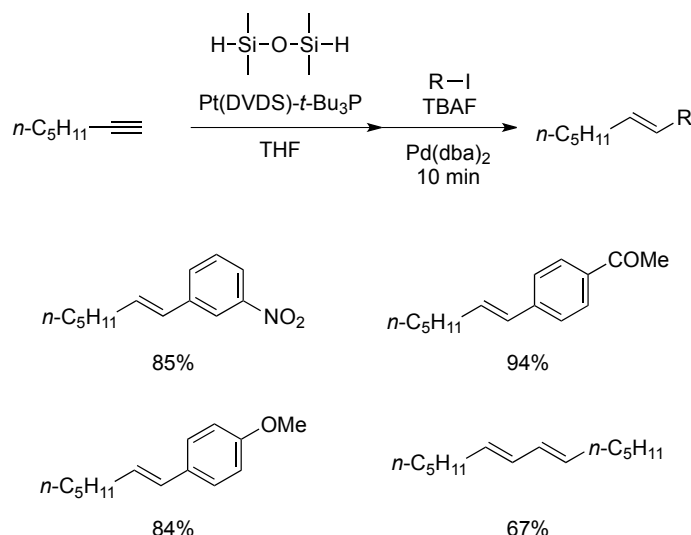
<sup>81</sup> a) Lee, H. M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2053. b) Milton, E. J.; Fuentes, J. A.; Clarke, M. L. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2645.

<sup>82</sup> Denmark, S. E.; Butler, C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 63.

<sup>83</sup> a) Mowery, M.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1684. b) Denmark, S. E.; Wang, Z. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 372. c) Correia, R.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7159.

<sup>84</sup> Prukała, W.; Majchrzak, M.; Pietraszuk, C.; Marciniak, B. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2006**, 254, 58.

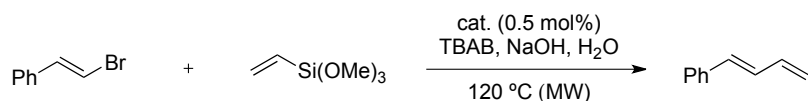
<sup>85</sup> Denmark, S. E.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1073.



Esquema 27. Hidrosililación y acoplamiento de Hiyama en “one-pot”.

Con el fin de evitar las posibles inconvenientes del uso de ión fluoruro como activante (naturaleza corrosiva, elevado coste de fuentes solubles en disolventes orgánicos, incompatibilidad con otros grupos protectores de silicio, etc.), se han desarrollado condiciones alternativas que utilizan bases oxigenadas como activantes.

Nájera<sup>86</sup> empleó NaOH y bromuro de tetra-*n*-butilamonio (TBAB) en medio acuoso usando Pd(OAc)<sub>2</sub> o paladaciclos como catalizadores y con calentamiento por microondas (Tabla 5).

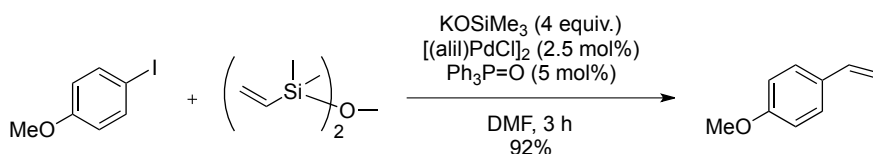


catalizador	t (min)	Rendimiento (%)
	10	91
Pd(OAc) <sub>2</sub>	15	75

Tabla 5. Acoplamiento de vinilsiloxanos en medio básico acuoso con calentamiento por microondas.

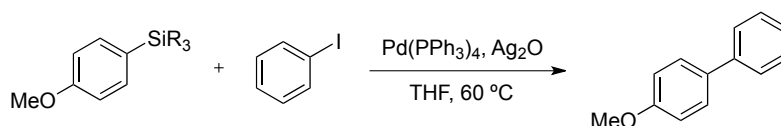
Denmark<sup>87</sup> empleó una base más débil, el trimetilsilanolato potásico, en disolventes orgánicos para acoplar disiloxanos en excelentes rendimientos (Esquema 28).

<sup>86</sup> a) Alacid, E.; Najera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2085. b) Alacid, E.; Najera, C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2315.

Esquema 28. Acoplamiento de vinilsiloxanos activados con KOSiMe<sub>3</sub>.

### 5.1.2.2. ORGANOSILANOLES

Entre 1999 y 2000 Hiyama describió los primeros acoplamientos de aril mono-<sup>88</sup> di- y trisilanoles<sup>89</sup> con yoduros arílicos, para los que usó óxido de plata como activante. La reacción transcurría con buenos rendimientos, aunque requería tiempos de reacción largos y temperaturas elevadas (Tabla 6). Se propusieron dos posibles papeles para el óxido de plata: i) una vez formado el yoduro de organopaladio [Ar-PdL<sub>n</sub>-I] en la etapa de adición oxidante, la elevada afinidad de la plata por el yodo induciría la abstracción de éste, generando especies catiónicas de paladio que facilitarían la transmetalación; ii) el Ag<sub>2</sub>O u otras especies básicas formadas *in situ* podrían actuar como nucleófilos, facilitando de nuevo la transmetalación del grupo orgánico unido al silicio.



SiR <sub>3</sub>	t (h)	Rendimiento (%)
SiMe <sub>2</sub> OH	36	80
SiMe(OH) <sub>2</sub>	12	93
Si(OH) <sub>3</sub>	12	83

Tabla 6. Acoplamiento de silanoles activado por Ag<sub>2</sub>O.

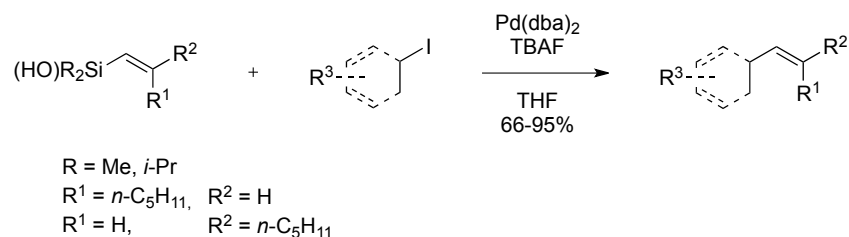
Denmark describió, casi simultáneamente, que también los alquénil monosilanoles con grupos espectadores metilo o isopropilo acoplaban con yoduros de arilo y de vinilo con buenos rendimientos y de forma estereoespecífica cuando se usaba TBAF como activante (Esquema

<sup>87</sup> Denmark, S. E.; Butler, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3690.

<sup>88</sup> a) Hirabayashi, K.; Kawashima, J.; Nishihara, Y.; Mori, A.; Hiyama, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 299. b) Hirabayashi, K.; Kondo, T.; Toriyama, F.; Nishihara, Y.; Mori, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 749.

<sup>89</sup> Hirabayashi, E.; Mori, A.; Kawashima, J.; Suguro, M.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5342.

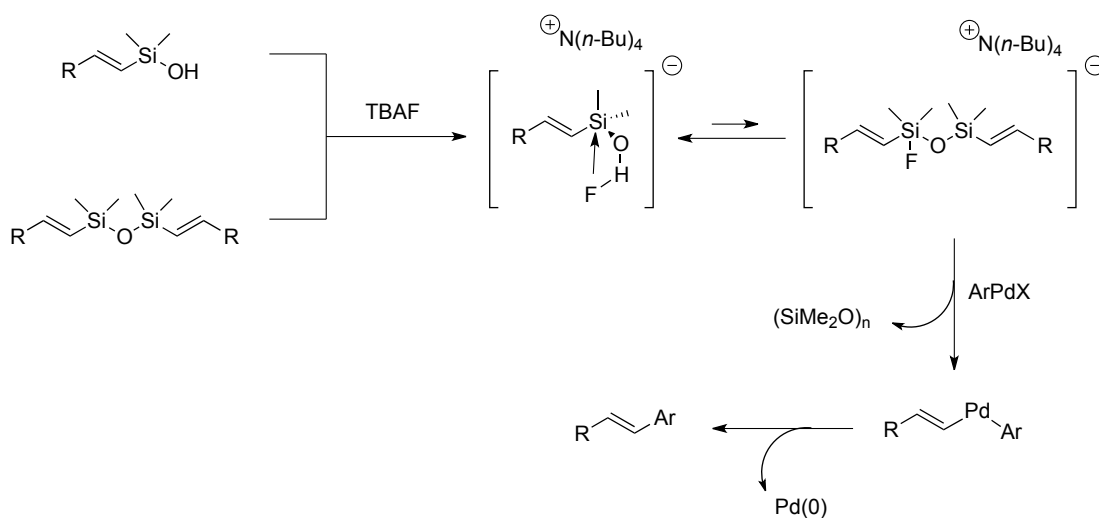
29).<sup>90</sup> Posteriormente ha aplicado este acoplamiento a la síntesis de productos naturales como los ácidos isodomoico G y H.<sup>91</sup>



Esquema 29. Acoplamiento de alquenil monosilanos activados por TBAF.

Se han descrito también acoplamientos de silanoles usando triflatos y nonaflatos como electrófilos y TBAF como activante.<sup>92</sup>

En un estudio detallado del papel que el ión fluoruro juega en la activación, Denmark<sup>93</sup> demostró mediante análisis sintético y espectroscópico que varios tipos de organosilanos, entre ellos los siloxanos y los silanoles, reaccionan a través de un intermedio disiloxano pentavalente común, que es la especie que participa en la etapa de transmetalación (Esquema 30).



Esquema 30. Mecanismo de activación por TBAF.

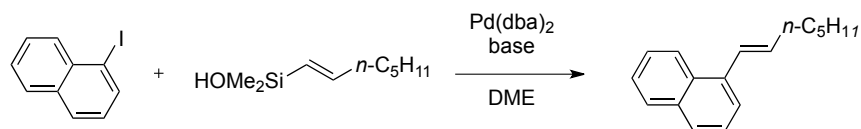
<sup>90</sup> a) Denmark, S. E.; Wehrli, D.; Choi, J. Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2491. b) Denmark, S. E.; Wehrli, D. *Org. Lett.* **2000**, 2, 565.

<sup>91</sup> Denmark, S. E.; Liu, J. H. C.; Muhuhi, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14188.

<sup>92</sup> Denmark, S. E.; Sweis, R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3771.

<sup>93</sup> Denmark, S. E.; Sweis, R.; Wehrli, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4865.

Se han descrito también como alternativas a la activación por fluoruro, múltiples ejemplos del uso de bases de Brønsted como KH<sup>94</sup>, NaH,<sup>95</sup> KOH,<sup>96</sup> CsCO<sub>3</sub>,<sup>97</sup> Na<sup>t</sup>-BuO,<sup>98</sup> TBAOH<sup>99</sup> ó TMSOK,<sup>87,94,100</sup> que generarían in situ un anión silanolato (Tabla 7).



Base	t (min)	Rendimiento (%)
NaH	90	78
KH	15	82
KO- <i>t</i> -Bu	180	90
TMSOK	120	93

Tabla 7. Acoplamiento de silanoles activados por bases.

Denmark<sup>101</sup> ha acoplado silanolatos preformados previamente en buenos rendimientos incluso con cloruros arílicos. Las bases originan un anión silanolato que se coordina al haluro de arilpaladio(II) [Ar-PdL<sub>n</sub>-X] procedente de la adición oxidante, haciendo intramolecular la etapa de transmetalación (Esquema 31).

<sup>94</sup> Denmark, S. E.; Sweis, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6439.

<sup>95</sup> Denmark, S. E.; Werner, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3612.

<sup>96</sup> Denmark, S. E.; Ober, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1357.

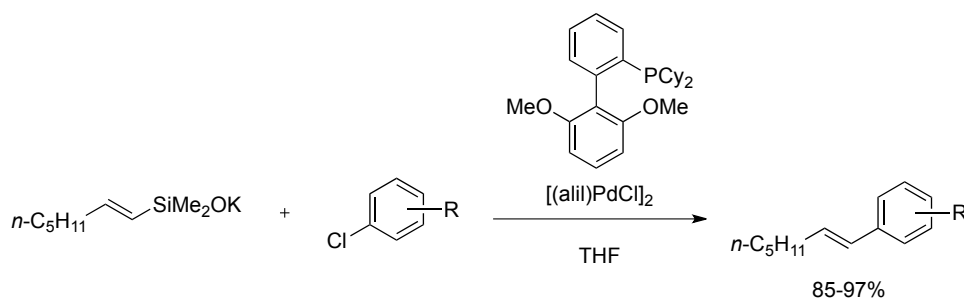
<sup>97</sup> Sore, H. F.; Boehner, C. M.; MacDonald, S. J. F.; Norton, D.; Foxd, D. J.; Spring, D. R. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1068.

<sup>98</sup> Denmark, S. E.; Baird, J. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3649.

<sup>99</sup> Denmark, S. E.; Kobayashi, T.; Regens, C. S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4745.

<sup>100</sup> Denmark, S. E.; Tymonko, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8004. OJOc) d) Denmark, S. E.; Baird, J. D. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4954.

<sup>101</sup> a) Denmark, S. E.; Baird, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 793. b) Denmark, S. E.; Kallemeyn, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15958.

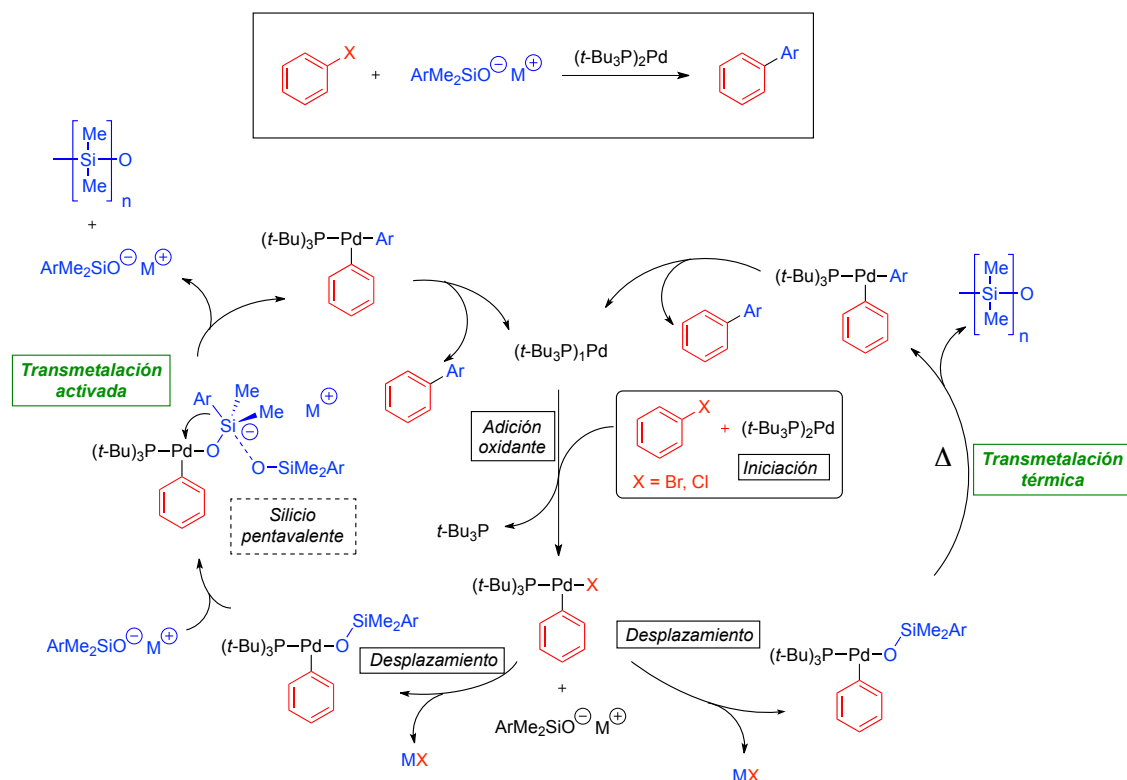


Esquema 31. Acoplamiento de silanolatos preformados.

En un estudio detallado del mecanismo de acoplamiento activado por bases de arilsilanolatos, Denmark<sup>75n,102</sup> encontró que difería significativamente del activado por fluoruro, sobre todo en la etapa de transmetalación, encontrando que hay dos rutas operando simultáneamente en esta etapa (Esquema 32). Una ruta que denominó “transmetalación activada” y que sería similar a la activada por fluoruro, donde el anión silanolato generado por el tratamiento con base jugaría un doble papel: desplazamiento del haluro para dar un complejo conteniendo un enlace Si-O-Pd y ataque a este complejo por una segunda molécula de silanolato, que actuaría como activante nucleófilo para dar un silanolato pentavalente en el que la transmetalación tendría lugar intramolecularmente.

Aunque esta ruta es la principal, mediante estudios cinéticos y estequiométricos encontró que también es posible una transmetalación no activada “transmetalación térmica” sobre un silicio tetracoordinado, lo que llevó a replantearse todas las consideraciones basadas en la necesidad de Si pentavalente consideradas hasta el momento.

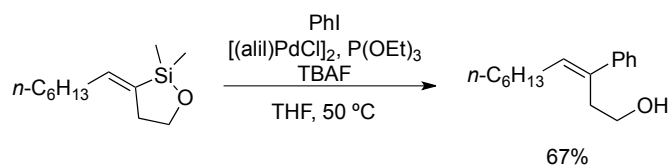
<sup>102</sup> a) Denmark, S. E.; Sweis, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4876. b) Denmark, S. E.; Baird, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4954. c) Denmark, S. E.; Smith, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1243. d) Denmark, S. E.; Smith, R. C.; Chang, W.-T. T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4391.



Esquema 32. Mecanismo para el acoplamiento de arilsilanatos.

### 5.1.2.3. SILIL ÉTERES CÍCLICOS

Tamao<sup>79</sup> fue el primero en acoplar siloxanos cíclicos para obtener alcoholes homoalíficos trisustituídos de forma regio- y estereoselectiva (Esquema 33).



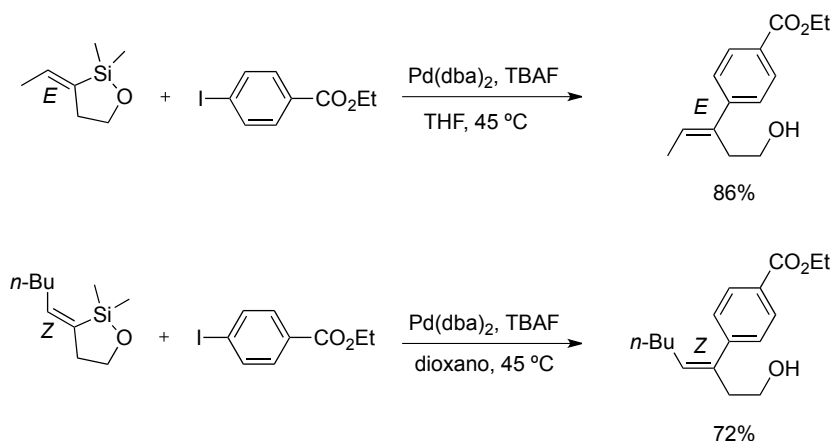
Esquema 33. Primeros acoplamientos de vinilsiloxanos cíclicos.

Posteriormente, Denmark<sup>103</sup> y Trost<sup>104</sup> han acoplado cicloalquenilsiloxanos *E* y *Z* en excelentes rendimientos y con total retención de configuración (Esquema 34).

<sup>103</sup> a) Denmark, S. E.; Pan, W. *Org. Lett.* **2001**, 3, 61. b) Denmark, S. E.; Yang, S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1749. c) Denmark, S. E.; Pan, W. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4163. d) Denmark, S. E.; Pan, W. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1119. e) Denmark, S. E.; Yang, S. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9695.

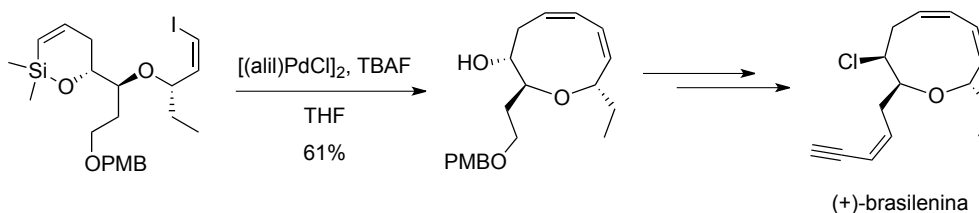
<sup>104</sup> Trost, B.; Ball, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 30.





Esquema 34. Síntesis de alcoholes homoalílicos trisustituídos mediante acoplamiento estereoespecífico de silil éteres cíclicos.

También se ha descrito el acoplamiento intramolecular de silil éteres cíclicos, para formar anillos de gran tamaño con una unidad de 1,3-*dicis*-dieno.<sup>103e,105</sup> Denmark utilizó esta estrategia en la síntesis del producto natural (+)-brasilenina (Esquema 35).<sup>105b-c</sup>

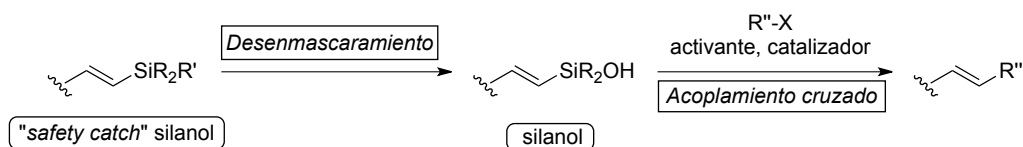


Esquema 35. Síntesis de (+)-brasilenina mediante acoplamiento intramolecular de silil éter cíclicos.

### 5.1.3. ACOPLAMIENTO DE “SAFETY-CATCH” SILANOLES

Se denominan *safety-catch* silanoles<sup>75j</sup> (o silanoles enmascarados) a los derivados sililados carbonados, estables en una amplia gama de condiciones de reacción, que pueden ser desenmascarados *in situ* para generar los silanoles correspondientes y participar eficazmente en reacciones de acoplamiento cruzado (Esquema 36).

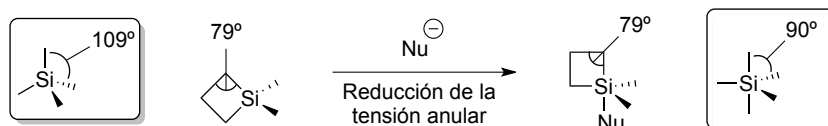
<sup>105</sup> a) Denmark, S. E.; Yang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2102. b) Denmark, S. E.; Yang, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15196. c) Denmark, S. E.; Yang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12432.



Esquema 36. Esquema general de reacción de los “safety catch” silanoles.

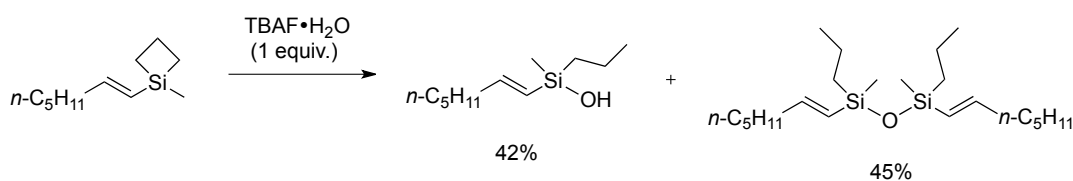
### 5.1.3.1. SILACICLOBUTANOS

Denmark<sup>106</sup> introdujo en 1999 estos derivados, en su búsqueda de especies de silicio pentacoordinado, que se creían indispensables para que la etapa de transmetalación tuviese lugar. En los siletanos el silicio presenta una gran reactividad frente a las bases de Lewis, que se atribuía a la relajación de la tensión angular que se produciría al pasar de silicio tetracoordinado (geometría tetraédrica, 79° *versus* 109°) a pentacoordinado (geometría bipiramidal trigonal, 79° *versus* 90°) (Esquema 37).<sup>107</sup>



Esquema 37. Relajación de la tensión de anillo al cambiar la coordinación del silicio.

Sin embargo, posteriormente, Denmark encontró que la activación con TBAF de un siletano conducía a una mezcla de silanol y disiloxano, que son las especies que sufren acoplamiento (Esquema 38).<sup>90b</sup>



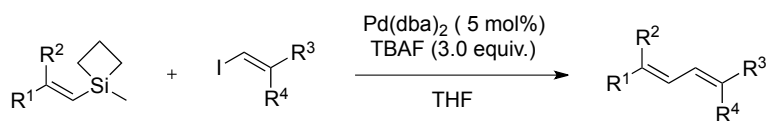
Esquema 38

Los siletanos acoplan en condiciones suaves, tanto con haluros vinílicos como arílicos y aunque se probaron diferentes activantes (TBAF, TASF, TBAT y KF), sólo el TBAF funciona

<sup>106</sup> a) Denmark, S. E.; Wu, Z. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1495. b) Denmark, S. E.; Choi, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5821.

<sup>107</sup> a) Denmark, S. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5136. b) Denmark, S. E.; Griedel, B. D.; Coe, D. M.; Schnute, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7026.

en este tipo de silanos. Entre los catalizadores de paladio, los mejores resultados se obtienen con  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (Tabla 8).<sup>90b,106,108</sup>



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	t (min)	Rendimiento (%)
<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	10	73
H	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	10	75
<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	H	90	95
H	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	H	90	74
<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	90	70
H	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	300	65

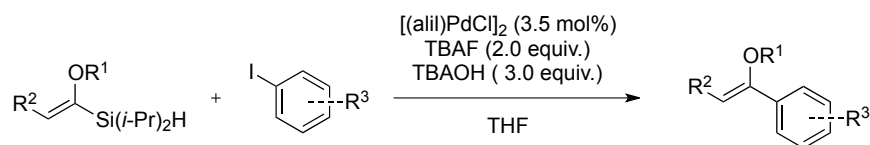
Tabla 8. Acoplamiento de silaciclobutanos con haluros vinílicos.

#### 5.1.3.2. HIDRUROS DE SILICIO

Aunque es conocido que el paladio se inserta en los enlaces Si-H para dar especies que podrían participar en reacciones de acoplamiento, hasta el momento existen pocos ejemplos del uso de hidruros de silicio en este tipo de reacciones. Denmark encontró que los hidruros de  $\alpha$ -(alcoxivinil)silicio funcionaban como precursores de los correspondientes silanoles y que, tras ser activados *in situ* con una base, acoplaban con haluros de arilo en buenos rendimientos (Tabla 9).<sup>109</sup>

<sup>108</sup> Denmark, S. E.; Wang, Z. *Synthesis* **2000**, 999.

<sup>109</sup> Denmark, S. E.; Neuville, L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3221.




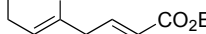

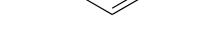
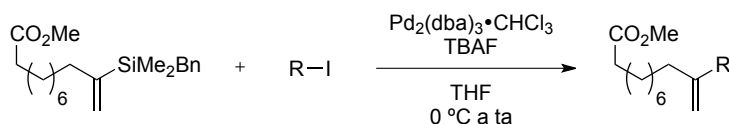
Silano	R <sup>3</sup>	Producto	Rendimiento (%)
	3-CO <sub>2</sub> Et		81
	4-CO <sub>2</sub> Et		89

Tabla 9. Acoplamiento de hidruros de silicio.

#### 5.1.3.3. *BENCILSILANOS*

Trost<sup>110</sup> introdujo los bencildimetilsilanos como los “*safety catch*” silanoles más robustos, debido a su estabilidad frente a ácidos y bases y su desbencilación casi instantánea por tratamiento con TBAF en THF a 0 °C. Los acoplamientos cruzados de estos silanos tienen lugar en excelentes rendimientos con una variedad de electrófilos, incluidos yoduros aromáticos impedidos (Tabla 10).





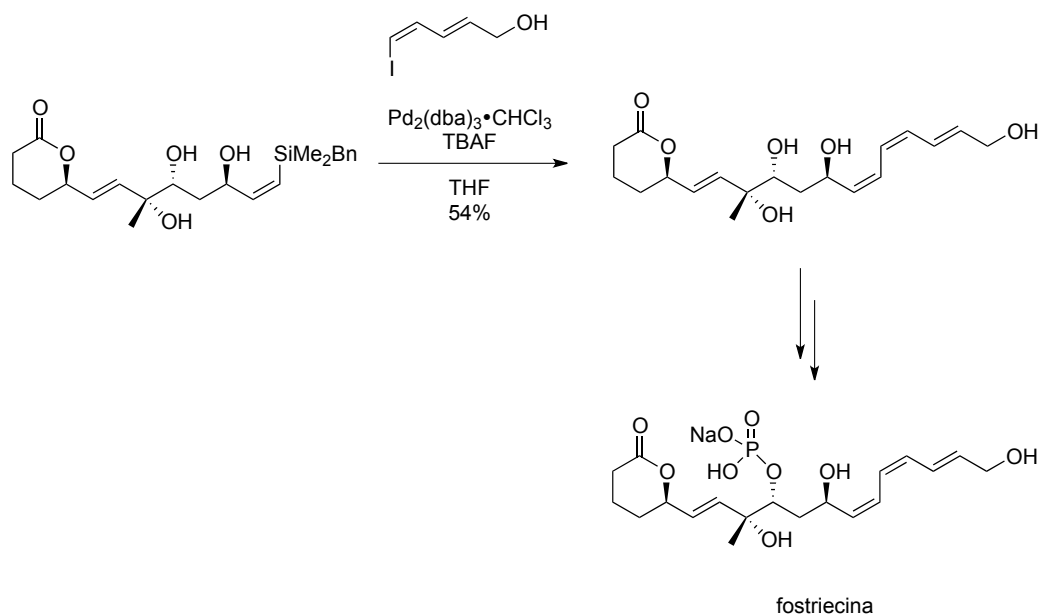
Yoduro	Rendimiento (%)
PhI	97
	78
	65

Tabla 10. Acoplamiento de bencilsilanos.

<sup>110</sup> Trost, B. M.; Machacek, M. R.; Ball, Z. T. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1895.

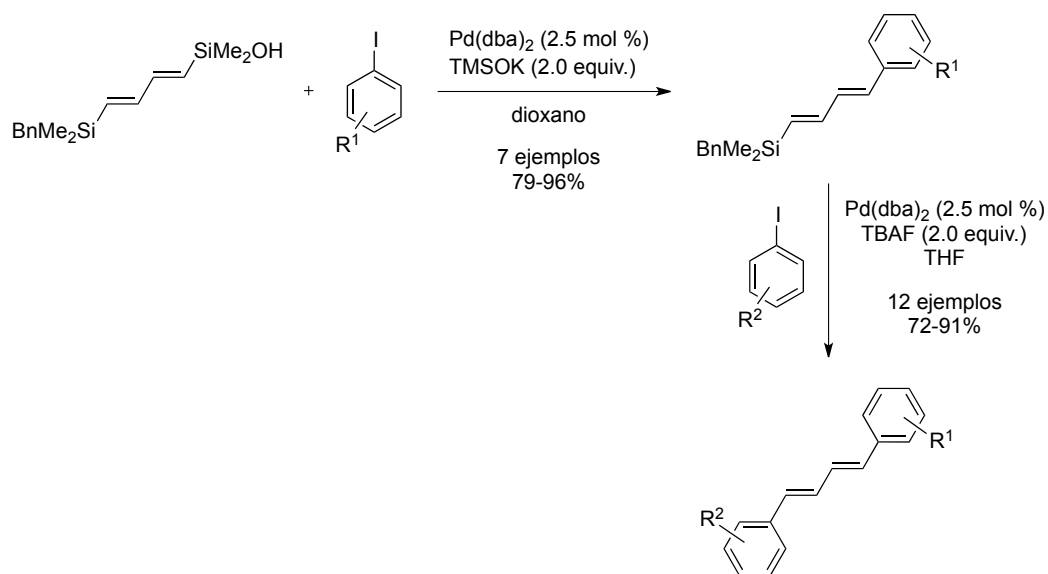
Trost utilizó un bencilsilano en la síntesis del citotóxico fostriecina (Esquema 39).<sup>111</sup>



Esquema 39. Acoplamiento de un bencilsilano en la síntesis de fostriecina.

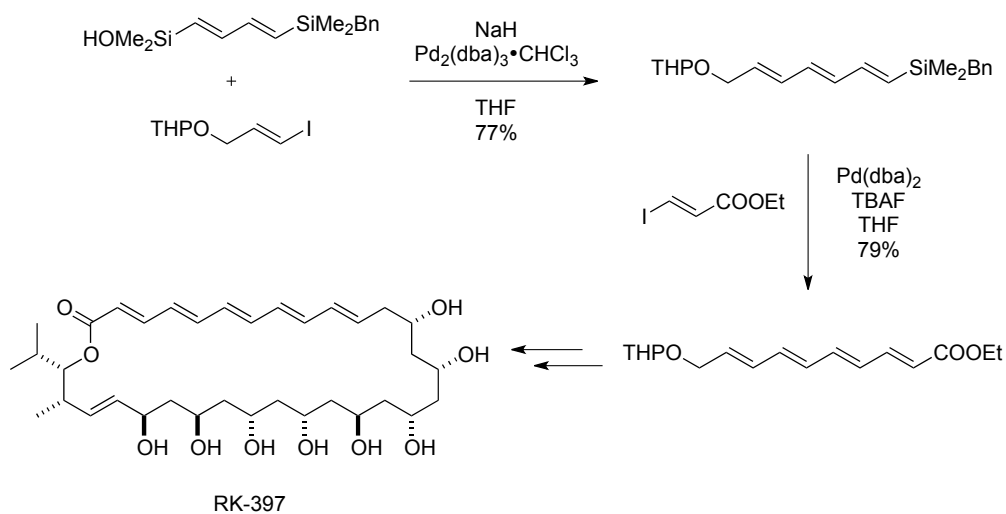
El grupo bencilsilano es estable frente a bases de Brønsted (TMSOK, NaH, etc.), lo que ha sido aprovechado por Denmark para preparar butadienos 1,4-disustituídos mediante acoplamiento secuencial de llevar a cabo un acoplamiento secuencial de dienil-1,4-*bis*-silanos no simétricos, primero activando la unidad de silanol con TMSOK y a continuación el bencilsilano con TBAF (Esquema 40).<sup>100</sup>

<sup>111</sup> Trost, B. M.; Frederiksen, M. U.; Papillon, J. P. N.; Harrington, P. E.; Shin, S.; Shireman, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3666.



Esquema 40. Preparación de butadienos-1,4-disustituídos mediante acoplamiento secuencial de 1,4-*bis*-sililbutadienos no simétricos.

Estos *bis*-silanos son “*linchpin*” o “*ejes*” de gran utilidad sintética. Denmark los utilizó en la síntesis total del macrólido poliénico RK-397 (Esquema 41).<sup>112</sup>



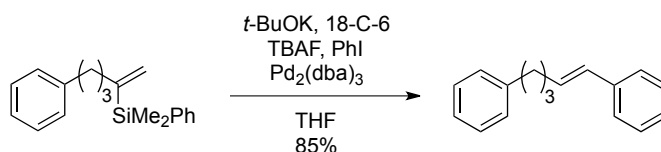
Esquema 41. Síntesis total de RK-397 empleando un “*linchpin*” de silicio.

<sup>112</sup> Denmark, S. E.; Fujimori, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8971.

5.1.3.4. FENILSILANOS

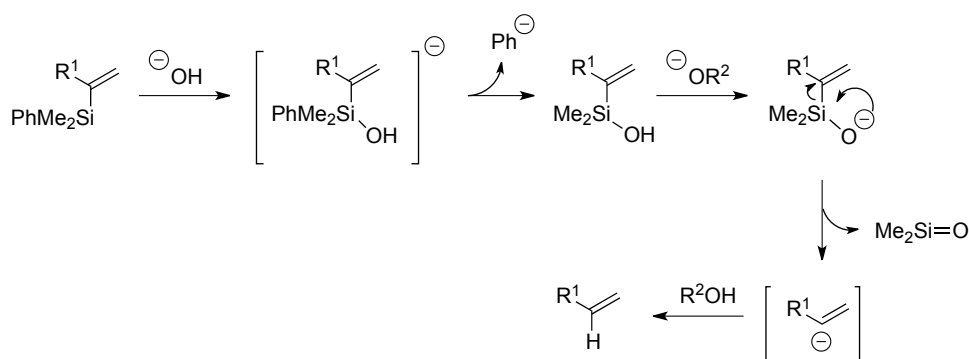
Los fenildimetilsilanos son “*safety catch*” silanoles extraordinariamente estables que resisten la activación con ión fluoruro y bases débiles, necesitando condiciones drásticas para ser desenmascarados.

Anderson<sup>113</sup> encontró que el tratamiento con una base fuerte como *tert*-butóxido potásico, en presencia de éter 18-corona-6, liberaba el correspondiente silanol, que reaccionaba en rendimientos elevados con yodobenceno bajo activación con TBAF para dar los productos de acoplamiento *cine* junto con cantidades significativas de alqueno terminal (Esquema 42).



Esquema 42. Activación y acoplamiento *cine* de fenilvinilsilanos.

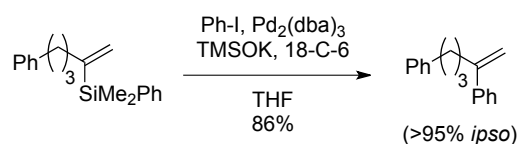
Anderson propuso una explicación para estos resultados inesperados: el hidroxilo atacaría al silicio para formar un anión pentavalente, que colapsaría al silanol neutro vía expulsión de un anión fenilo. En medio básico, el silanol formaría un silanolato que sufriría descomposición para generar un anión vinílico, que finalmente se protonaría para dar el alqueno terminal (Esquema 43). Una posterior reacción tipo Heck entre este alqueno y yodobenceno explicaría la formación del producto de acoplamiento *cine*.



Esquema 43. Mecanismo propuesto para la protodesililación de fenilvinilsilanos.

<sup>113</sup> a) Anderson, J.; Flaherty, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3025. b) Anderson, J.; Anguille, S.; Bailey, R. *Chem. Comm.* **2002**, 2018.

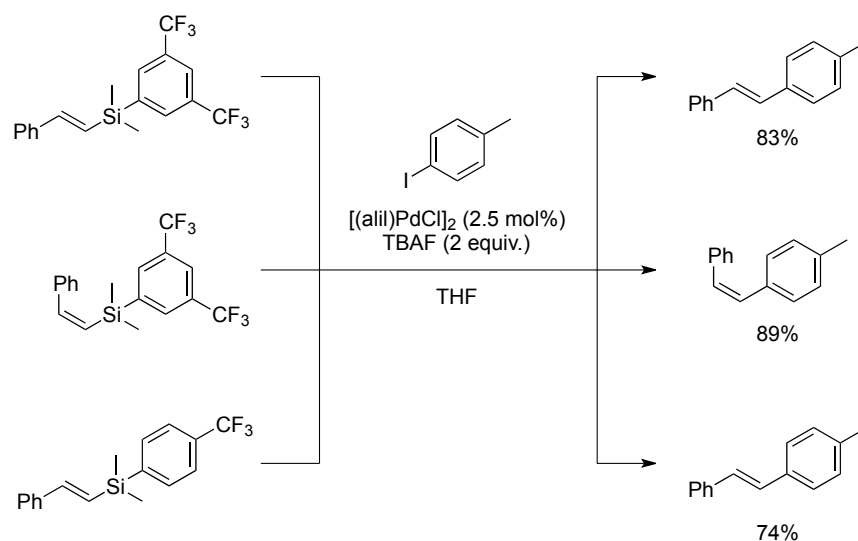
Posteriormente Anderson<sup>114</sup> comprobó que la utilización de una base más débil como el TMSOK para desenmascarar el grupo fenilo conducía al producto de acoplamiento *ipso* en buenos rendimientos (Esquema 44).



Esquema 44. Acoplamiento de fenilvinilsilano activado por TMSOK.

### 5.1.3.5. FLUOROFENILSILANOS

Cuando el anillo aromático de un arilsilano está sustituido por átomos de flúor o por grupos trifluorometilo [(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)vinilsilanos,<sup>115</sup> (4-(trifluorometilfenil)vinilsilanos y [3,5-(bis-trifluorometil)fenil]vinilsilanos<sup>116</sup>] la activación transcurre en condiciones suaves, incluso con ión fluoruro (Esquema 45).



Esquema 45. Acoplamiento de trifluorometilfenilvinilsilanos activado por TBAF.

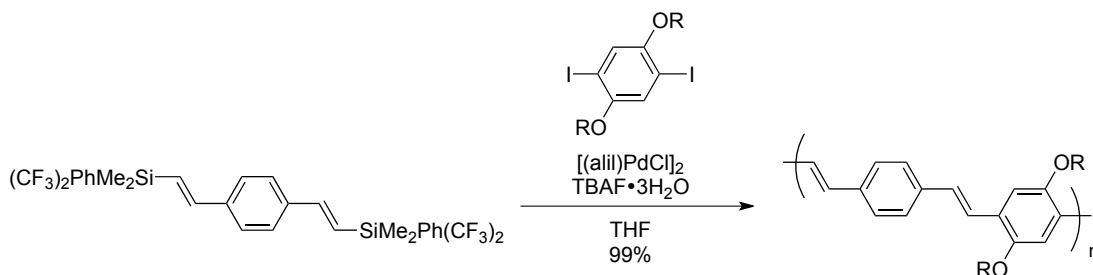
<sup>114</sup> Anderson, J. C.; Munday, R. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8971.

<sup>115</sup> Sore, H. F.; Blackwell, D. T.; MacDonald, S. J. F.; Spring, D. R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2806.

<sup>116</sup> Katayama, H.; Taniguchi, K.; Kobayashi, M.; Sagawa, T.; Minami, T.; Ozawa, F. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *645*, 192.



El acoplamiento de *di*-[3,5-(*bis*-trifluorometil)fenil]dimetilvinilsilanos con 1,4-diiodobencenos ha sido empleado en la síntesis de *cis*- y *trans*- oligo-<sup>117</sup> y poli(*p*-fenilenvinilenos)<sup>118</sup> (Esquema 46).



Esquema 46. Síntesis de poli(*p*-fenilenvinilenos).

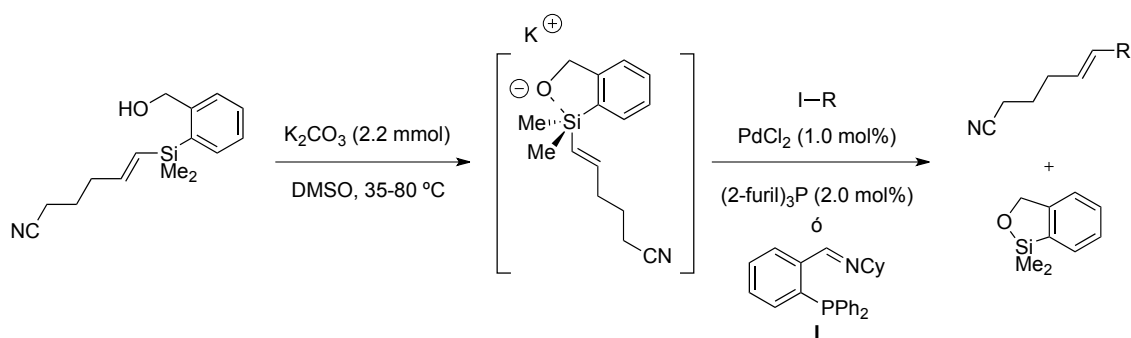
#### 5.1.3.6. [2-(HIDROXIMETIL)FENIL]SILANOS

Recientemente Nakao<sup>119</sup> ha descrito que los alquenil- y aril-[2-(hidroximetil)fenil]silanos participan en reacciones de acoplamiento mediante activación intramolecular. El tratamiento con una base genera el anión benciloxi que puede atacar al Si para formar la especie pentavalente requerida para la transmetalación. El acoplamiento con haluros arílicos transcurre en buenos rendimientos usando bases débiles ( $K_2CO_3$  ó  $Cs_2CO_3$ ),  $PdCl_2$  como catalizador y trifurilfosfina como ligando pero la reacción con yoduro de alquenilo requiere el uso de una fosfina específica, la [*N*-(2-difenilfosfinobencilideno)ciclohexilamina (**I**)] (Tabla 11).

<sup>117</sup> Katayama, H.; Nagao, M.; Ozawa, F.; Ikegami, M.; Arai, T. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2699.

<sup>118</sup> a) Katayama, H.; Nagao, M.; Moriguchi, R.; Ozawa, F. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 676, 49. b) Wakioka, M.; Ikegami, M.; Ozawa, F. *Macromolecules* **2010**, 43, 6980.

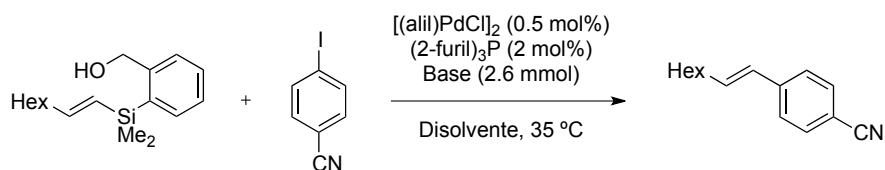
<sup>119</sup> a) Nakao, Y.; Imanaka, H.; Sahoo, A. K.; Yada, A.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6952. b) Nakao, Y.; Sahoo, A.; Imanaka, H.; Yada, A.; Hiyama, T. *Pure & Appl. Chem.* **2006**, 78, 435. c) Nakao, Y.; Imanaka, H.; Chen, J.; Yada, A.; Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 585. d) Nakao, Y.; Chen, J.; Tanaka, M.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11694.



R	t (h)	Rendimiento (%)
4-EtO <sub>2</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19	95
( <i>E</i> )-HexCH=CH	3	73
( <i>Z</i> )-HexCH=CH	2	78

Tabla 11. Acoplamiento de [2-(hidroximetil)fenil]alquenilsilanos activados intramolecularmente.

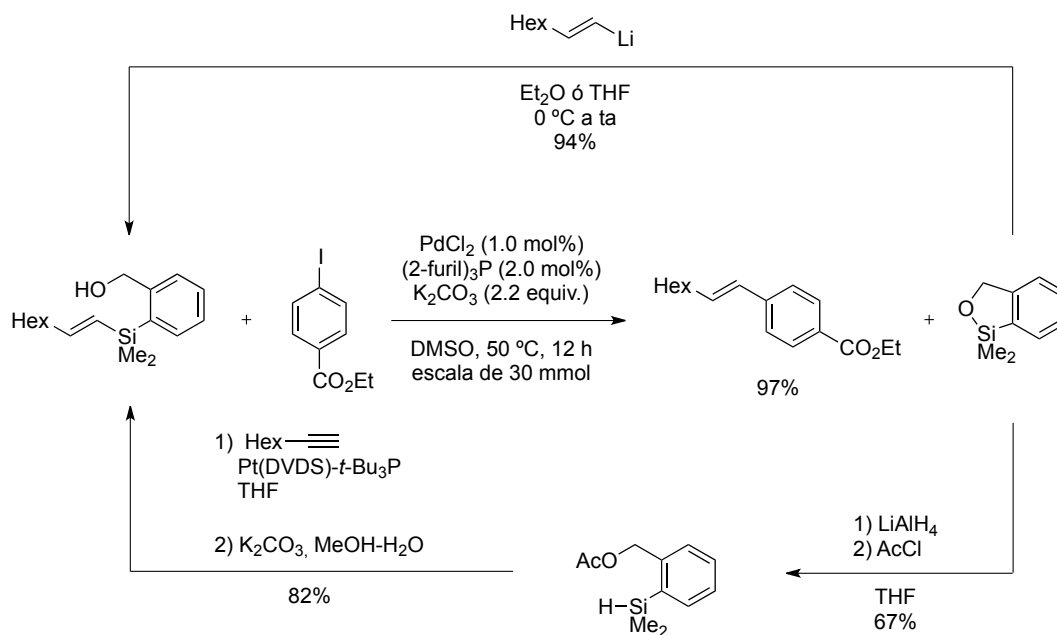
Aunque una base débil es suficiente para promover la activación intramolecular, pueden usarse también bases fuertes como NaOH u organolíticos (Tabla 12).<sup>119c</sup>



Base	Disolvente	t (h)	Rendimiento (%)
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMSO	5	100
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF	19	88
NaOH (10 M)	THF	5	93
<i>n</i> -BuLi	THF	1.5	96

Tabla 12. Empleo de diferentes bases como activantes de [2-(hidroximetil)fenil]silanos.

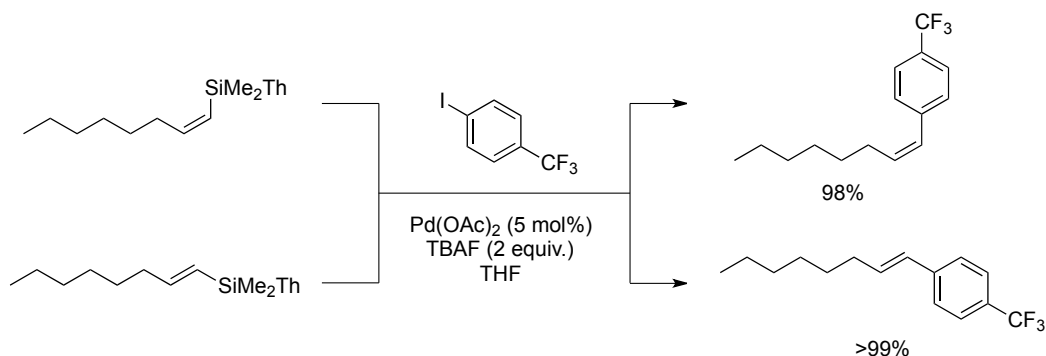
Además de la activación intramolecular en condiciones suaves, estos sustratos presentan como ventaja adicional la posibilidad de regenerar el vinilsilano de partida reutilizando el sililéter cíclico obtenido como subproducto en el acoplamiento. Esto puede lograrse mediante dos métodos: apertura con un alquenillitio (o magnesiano) apropiado o reducción del sililéter al hidrosilano que puede usarse en la hidrosililación del alquino correspondiente (Esquema 47).<sup>119b</sup>



Esquema 47. Regeneración de [2-(hidroximetil)fenil]vinilsilanos.

### 5.1.3.7. 2-TIENILSILANOS

Hiyama<sup>120</sup> describió que los 2-tienilsilanos pueden ser desenmascarados con TBAF, acoplando con haluros en condiciones suaves, tiempos cortos de reacción y rendimientos excelentes (Esquema 48).

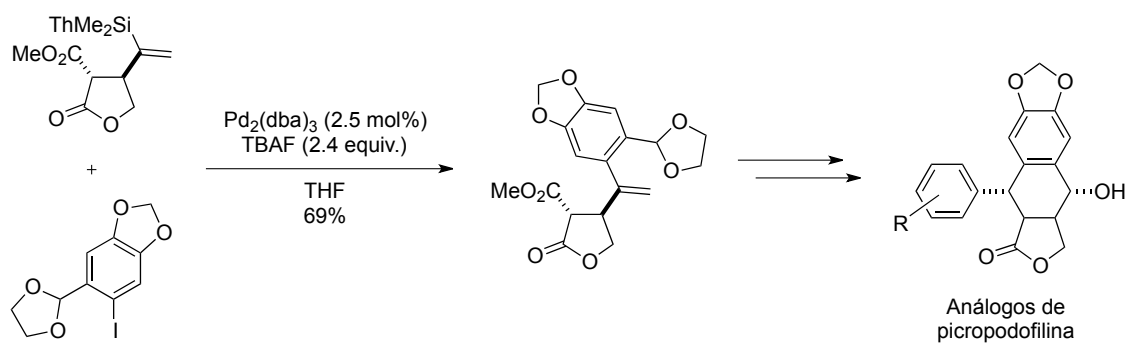


Esquema 48. Acoplamiento de 2-tienilalquenilsilanos.

Prestat utilizó estos silanos en la síntesis de análogos de picropodofilina (Esquema 49).<sup>121</sup>

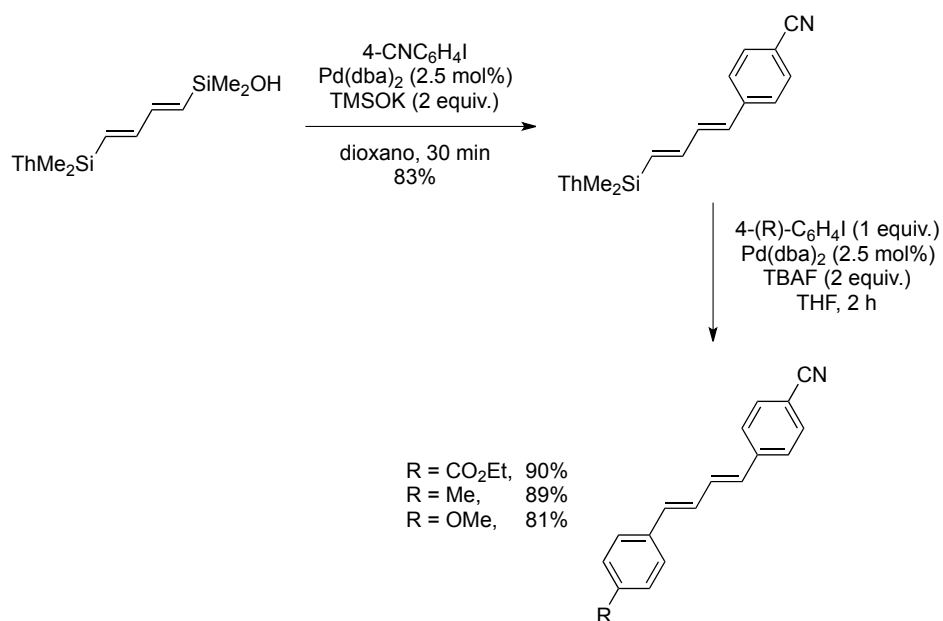
<sup>120</sup> a) Hosoi, K.; Nozaki, K.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **2002**, 138. b) Hosoi, K.; Nozaki, K.; Hiyama, T. *Proc. Japan Acad.* **2002**, 78 (B), 154.

<sup>121</sup> Vitale, M.; Prestat, G.; Lopes, D.; Madec, D.; Kammerer, C.; Poli, G.; Girnita, L. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5795.



Esquema 49. Síntesis de análogos de picropodofilina mediante acoplamiento de tienilvinilsilanos.

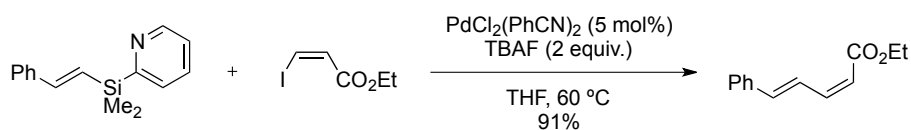
Denmark empleó bis-silanos no simétricos que incorporan un grupo 2-tienilsilano, para llevar a cabo acoplamientos secuenciales (Esquema 50).<sup>100</sup>



Esquema 50. Acoplamiento secuencial de “linchpins” de tienilsilanos.

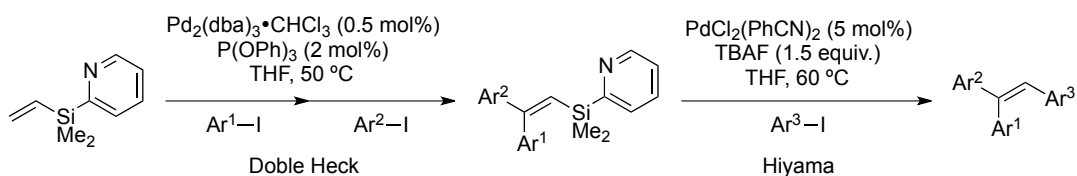
5.1.3.8. 2-PIRIDILSILANOS

Yoshida acopló 2-piridilalquenilsilanos utilizando TBAF como activante (Esquema 51).<sup>122</sup>



Esquema 51. Acoplamiento de 2-piridilvinilsilanos con yoduros de vinilo.

Yoshida y Denmark utilizaron 2-piridilvinilsilano como sintón de un grupo vinilo, en olefinas trisustituídas (Tabla 13).<sup>122</sup>



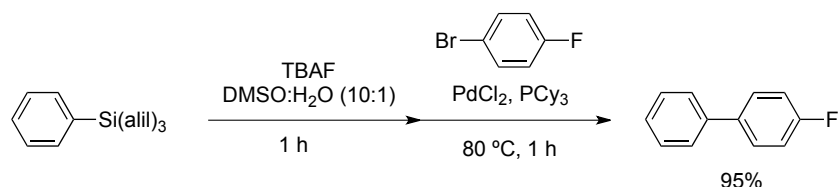
Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Ar <sup>3</sup>	Producto	Rendimiento Global (%)
				75
				100
				100

Tabla 13. Doble Heck e Hiyama secuenciales con piridilvinilsilano.

<sup>122</sup> a) Itami, K.; Mitsudo, K.; Kamei, T.; Koike, T.; Nokami, T.; Yoshida, J.-i. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12013. b) Itami, K.; Nokami, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5600. c) Itami, K.; Nokami, T.; Ishimura, Y.; Mitsudo, K.; Kamei, T.; Yoshida, J.-i. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11577. d) Itami, K.; Mitsudo, K.; Nokami, T.; Kamei, T.; Koike, T.; Yoshida, J. I. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 105. e) Itami, K.; Ushioji, Y.; Nokami, T.; Ohashi, Y.; Yoshida, J. I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3695. f) Itami, K.; Ohashi, Y.; Yoshida, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2778.

### 5.1.3.9. ALILSILANOS

Hiyama<sup>123</sup> describió que los trialilfenilsilanos sufren acoplamiento cruzado con haluros arílicos, transfiriendo exclusivamente el grupo fenilo y empleó esta metodología para preparar un amplio número de compuestos biarílicos en excelentes rendimientos (Esquema 52).

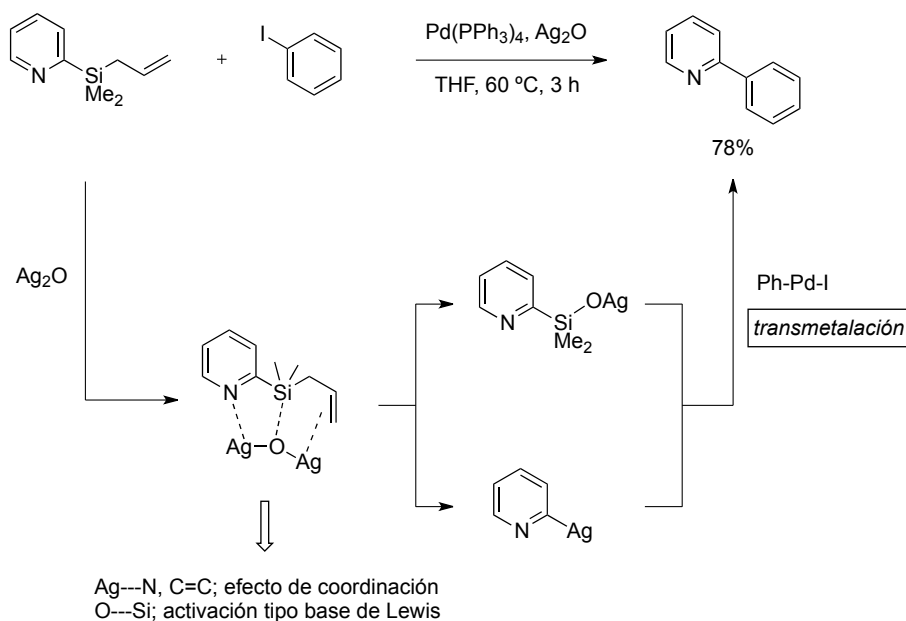


Esquema 52. Síntesis de biarilos mediante acoplamiento de Hiyama de trialilfenilsilanos.

Los alildimetilpiridilsilanos<sup>124</sup> acoplan también con haluros arílicos mediante activación con Ag<sub>2</sub>O para dar 2-arilpiridinas, al transferirse exclusivamente el anillo de piridina en este caso (Esquema 53). El óxido de plata actuaría, por una parte, coordinándose a través de los átomos de plata con el nitrógeno del anillo de piridina y con el doble enlace del alilo y, por otra, como base de Lewis a través del oxígeno activando el átomo de silicio. Posteriormente podría producirse la ruptura bien del enlace silicio-alilo o bien del enlace piridina-silicio para dar un silanolato de plata o una especie 2-piridil-plata, respectivamente (Esquema 53). Ambos productos podrían participar en la transmetalación y conducir al producto de acoplamiento final.

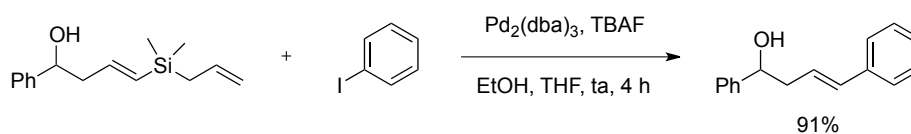
<sup>123</sup> Nakao, Y.; Oda, T.; Sahoo, A.; Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 570.

<sup>124</sup> Nokami, T.; Tomida, Y.; Kamei, T.; Itami, K.; Yoshida, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 729.



Esquema 53. Acoplamiento de Hiyama de alilpiridilsilanos activado por  $\text{Ag}_2\text{O}$ .

Recientemente,  $\text{Li}^{125}$  describió condiciones que permiten la transferencia selectiva del grupo alquenilo, en alildimetilalquenilsilanos (Esquema 54).



Esquema 54. Acoplamiento de un alildimetilalquenilsilano con transferencia exclusiva del grupo alquenilo.

<sup>125</sup> Li, L.; Navasero, N. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3733.

## 5.2. SÍNTESIS DE VINILSILANOS

De cara a la aplicación de la reacción de Hiyama en la síntesis de sistemas poliénicos resulta imprescindible disponer de rutas de acceso eficientes a los alquenilsilanos requeridos.

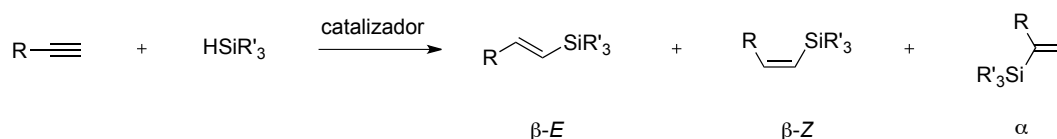
Existe en bibliografía una amplia gama de métodos que permiten preparar alquenilsilanos de forma regio- y estereocontrolada. A continuación se presenta un resumen de los mismos, clasificándolos en función del sustrato de partida. No se profundizará en la preparación de trialquilsilanos debido a su baja reactividad en reacciones de acoplamiento, ni de halosilanos por su inestabilidad. Nos centraremos fundamentalmente en la síntesis de silanos oxigenados y de los conocidos como “*safety-catch*” silanoles.

### 5.2.1. A PARTIR DE ALQUINOS

#### 5.2.1.1. HIDROSILILACIÓN

De entre todos los métodos disponibles para la preparación de alquenilsilanos, la hidrosililación de alquinos sigue siendo el método más directo y más eficiente, desde el punto de vista de la economía atómica, aunque se requiere una elección cuidadosa de las condiciones de reacción para conseguir la preparación selectiva del alquenilsilano deseado.<sup>126</sup>

La hidrosililación de alquinos terminales puede conducir a tres alquenilsilanos isoméricos resultado de la actuación de diferentes mecanismos: el isómero  $\beta$ -E, que se obtendría por hidrosililación *syn* anti-Markovnikov; el isómero  $\beta$ -Z, que vendría de una hidrosililación *anti* y anti-Markovnikov y por último el silano interno (isómero  $\alpha$ ), resultado de una hidrosililación Markovnikov (Esquema 55).

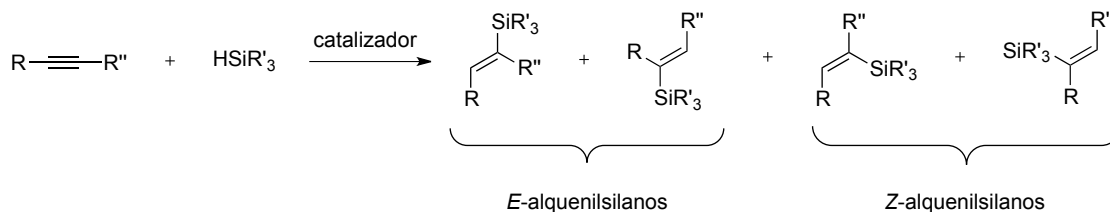


Esquema 55. Posibles productos de hidrosililación de un alquino terminal.

<sup>126</sup> a) Hiyama, T.; Kusumoto, T. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Eds. Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 8, p. 763. b) Ojima, I.; Li, Z.; Zhu, J. *The Chemistry of Organosilicon Compounds*; Rappoport, Z.; Apeloig, Y.; Eds. Wiley: Chichester, UK, 1998; Vol. 2, p. 1687. c) Trost, B. M.; Ball, Z. T. *Synthesis* **2005**, 6, 853. d) Ball, Z. T. *Comprehensive Organometallic Chemistry III*; Carbtrees, R. H.; Mingos, M.; Eds. Elsevier: Oxford, 2007; Vol. 10, p. 789. e) Marciniec, B. *Hydrosilylation: A Comprehensive Review on Recent Advances in Advances in Silicon Science*. Springer: Heidelberg, 2008; p. 424.



La hidrosililación de alquinos internos supone un reto sintético aún mayor, ya que podrían generarse hasta cuatro productos distintos en el caso de alquinos no simétricos (Esquema 56): dos alquenilsilanos *E*, resultado de la hidrosililación *syn*, y dos *Z*, resultado la hidrosililación *anti*.



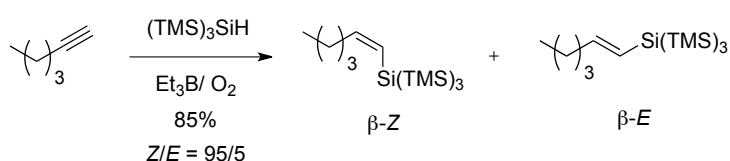
Esquema 56. Posibles productos de hidrosililación de un alquino interno.

Existen tres métodos generales que permiten llevar a cabo la hidrosililación de alquinos de forma regio- y estereodefinida: hidrosililación radicalaria, hidrosililación catalizada por ácidos de Lewis e hidrosililación catalizada por metales de transición.

#### 5.2.1.1.1. Hidrosililación radicalaria

Aunque la hidrosililación radicalaria de alquinos (generalmente catalizada por peróxido de benzoilo) es un proceso conocido desde hace más de 50 años,<sup>127</sup> su aplicación en síntesis se había visto limitada por su baja estereoselectividad.

Más recientemente se ha encontrado que el tris(trimetilsilil)silano se adiciona a alquinos bajo activación con  $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ , en condiciones suaves y con elevada selectividad por el  $\beta$ -Z-silano (Esquema 57).<sup>128</sup>



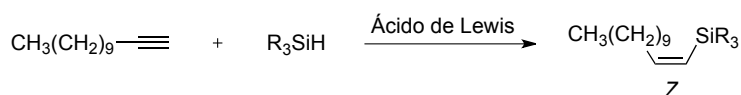
Esquema 57. Hidrosililación radicalaria anti de alquinos terminales con  $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ .

<sup>127</sup> a) Benkeser, R. A.; Burrous, M. L.; Nelson, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4385. b) Benkeser, R. A. *Pure & Appl. Chem.* **1966**, 13, 133.

<sup>128</sup> Chatgililoglu, C. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 188.

#### 5.2.1.1.2. *Hidrosililación catalizada por ácidos de Lewis*

El uso de ácidos de Lewis como catalizadores de la hidrosililación es relativamente reciente. Asao<sup>129</sup> empleó  $\text{AlCl}_3$  y  $\text{EtAlCl}_2$  para la hidrosililación de alquinos terminales con fenilsilanos encontrando que la reacción es completamente regio y estereoselectiva, generándose exclusivamente el isómero  $\beta$ -Z. En cambio, el empleo de trietoxisilano resultó infructuoso debido posiblemente a la coordinación del ácido de Lewis con los oxígenos del silano (Tabla 14).



Ácido de Lewis	$\text{R}_3\text{SiH}$	Rendimiento (%)
$\text{EtAlCl}_2$	$\text{Ph}_3\text{SiH}$	40
$\text{EtAlCl}_2$	$\text{Ph}_2\text{MeSiH}$	45
$\text{EtAlCl}_2$	$\text{PhMe}_2\text{SiH}$	60
$\text{AlCl}_3$	$(\text{EtO})_3\text{SiH}$	0

Tabla 14. Hidrosililación de alquinos terminales catalizada por ácidos de Lewis.

#### 5.2.1.1.3. *Hidrosililación catalizada por metales de transición*

##### 5.2.1.1.3.1. *Hidrosililación de alquinos terminales*

La regio- y la estereoquímica de la reacción dependen del sistema catalítico empleado (metal y ligandos), de los sustituyentes en el alquino y del hidrosilano elegido. También tienen influencia parámetros de reacción como disolvente, temperatura, carga catalítica e incluso la secuencia de adición de los reactivos.

##### a) **Hidrosililación *syn* y *anti*-Markovnikov**

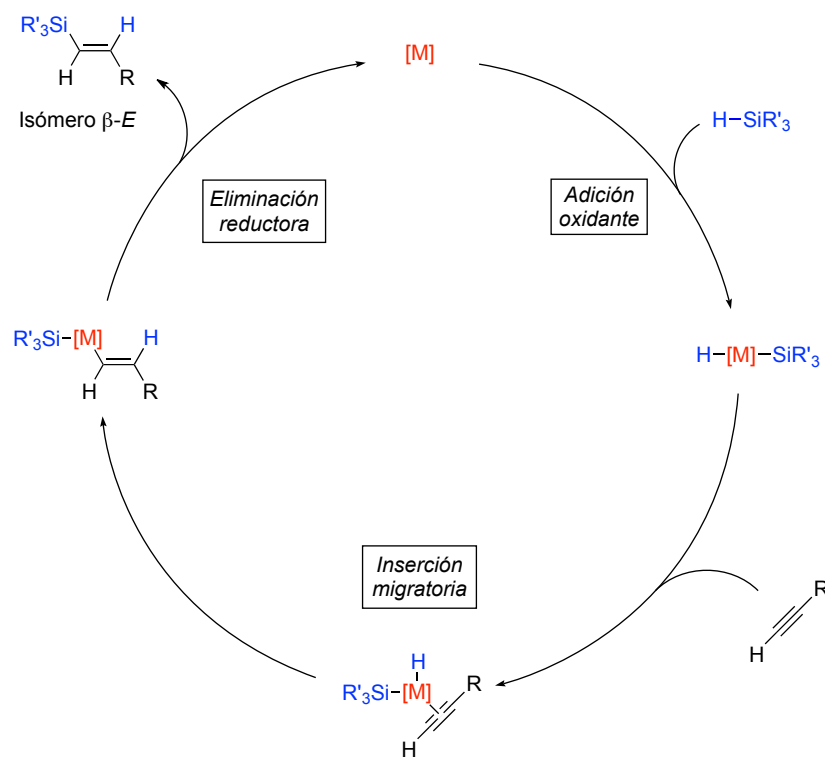
Diferentes catalizadores, principalmente de Pt y Rh, permiten llevar a cabo la hidrosililación de alquinos terminales para dar alquenilsilanos  $\beta$ -E, resultado de una adición *syn* y *anti*-Markovnikov.

Chalk y Harrod<sup>130</sup> propusieron en 1965 un mecanismo para la hidrosililación de alquenos que posteriormente se ha extrapolado a alquinos. Comienza con la adición oxidante del metal de transición al enlace H-Si, para generar la especie  $\text{H}[\text{M}]\text{—SiR}'_3$ , seguida de la inserción

<sup>129</sup> a) Asao, N.; Sudo, T.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7654. b) Sudo, T.; Asao, N.; Gevorgyan, V.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2494. c) Asao, N.; Yamamoto, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 1071.

<sup>130</sup> Chalk, J. A.; Harrod, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 16.

migratoria *cis* del alquino en el enlace M-H para dar la especie vinilmetálica con el grupo [M]-SiR'<sub>3</sub> en la posición menos impedida. Finalmente, una eliminación reductora conduce al producto de hidrosililación (isómero β-*E*) con regeneración del catalizador (Esquema 58).



Esquema 58. Mecanismo de Chalk-Harrod para la hidrosililación de alquinos terminales.

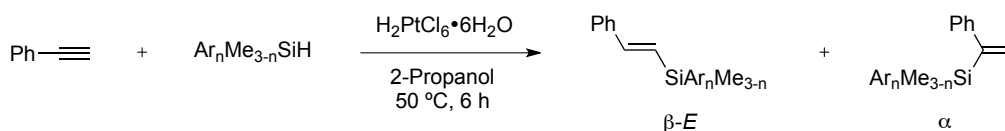
Se requieren catalizadores de metales de transición capaces de pasar de una geometría plano-cuadrada a la octaédrica requerida en la inserción migratoria. Este tipo de transformación puede ser llevado a cabo por metales del grupo VIII ( $d^8$ ) y en particular por platino y rodio.

#### a.1) Catalizadores de platino.

El clásico catalizador de Speier<sup>131</sup>  $[H_2PtCl_6]$  se ha utilizado extensivamente para la preparación de aluenilsilanos aromáticos y heteroaromáticos (fenilsilanos,<sup>132</sup> 2-tienilsilanos<sup>132a,b</sup>) obteniéndose el isómero β-*E* como producto mayoritario (Tabla 15).

<sup>131</sup> Speier, J. *Advances in Organometallic Chemistry* **1979**, 17, 407.

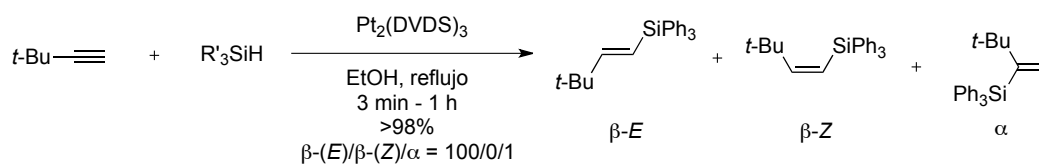
<sup>132</sup> a) Lukevics, E.; Sturkovich, R. Y.; Pudova, O. A. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 292, 151. b) Lukevics, E.; Pudova, O.; Sturkovich, R.; Gaukhman, A. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 346, 297. c) Murphy, P. J.; Spencer, J.; Procter, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1051.



Ar	n	Rendimiento (%)	$\beta\text{-E}/\alpha$
Th	1	89	73/27
Th	2	89	71/29
Th	3	67	70/30
Ph	1	79	69/31
Ph	2	91	78/22
Ph	3	86	90/10

Tabla 15. Síntesis de alquénilsilanos aromáticos usando el catalizador de Speier.

El catalizador de platino más empleado actualmente es el catalizador de Karstedt<sup>133</sup> [ $\text{Pt}_2(\text{DVDS})_3$ ] y el sistema catalítico [ $\text{Pt}(\text{DVDS})\text{-}t\text{-Bu}_3\text{P}$ ]<sup>78d,85</sup> generado a partir de él, del cual han surgido posteriormente variantes con ligandos carbénicos voluminosos.<sup>134</sup> Estos sistemas son mucho más activos y conducen a mejores regioselectividades (Esquema 59).



Esquema 59. Hidrosililación de alquinos terminales mediante el catalizador de Karstedt.

Estos catalizadores se han empleado en la preparación de prácticamente todos los tipos de alquénilsilanos  $\beta\text{-E}$  (siloxanos,<sup>78d,85,96,135</sup> bencilsilanos,<sup>135d</sup> fenilsilanos,<sup>134,135a,136</sup> fluorofenilsilanos,<sup>115</sup> [2-(hidroximetil)fenil]silanos,<sup>119a-c</sup> 2-tienilsilanos<sup>120</sup> ó 2-piridilsilanos<sup>137</sup>) en buenos rendimientos.

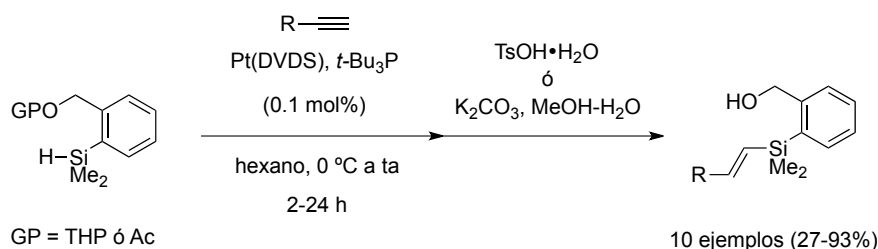
<sup>133</sup> a) Chandra, G.; Lo, P. Y.; Hitchcock, P. B.; Lappert, M. F. *Organometallics* **1987**, 6, 191. b) Hitchcock, P. B.; Lappert, M. F.; Warhurst, N. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 438. c) Lewis, L. N.; Sy, K. G.; Bryant, G. L.; Donahue, P. E. *Organometallics* **1991**, 10, 3750.

<sup>134</sup> a) de Bo, G.; Berthon-Gelloz, G.; Tinant, B.; Markó, I. E. *Organometallics* **2006**, 25, 1881. b) Berthon-Gelloz, G.; Schumers, J.-M.; de Bo, G.; Markó, I. E. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4190. c) Silbestri, G. F.; Flores, J. C.; de Jesús, E. *Organometallics* **2012**, 31, 3355.

<sup>135</sup> a) Lewis, L. N.; Sy, K. G.; Bryant Jr, G.; Donahue, P. E. *Organometallics* **1991**, 10, 3750. b) Denmark, S. E.; Wang, Z. *Org. Synth.* **2004**, 81, 367. c) Denmark, S. E.; Neuville, L.; Christy, M. E. L.; Tymonko, S. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8500. d) Denmark, S. E.; Liu, J. H.; Muhuhi, J. M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 201. e) Gordillo, A.; Forigua, J.; Lopez-Mardomingo, C.; de Jesus, E. *Organometallics* **2011**, 30, 352.

<sup>136</sup> Aneetha, H.; Wu, W.; Verkade, J. *Organometallics* **2005**, 24, 2590.

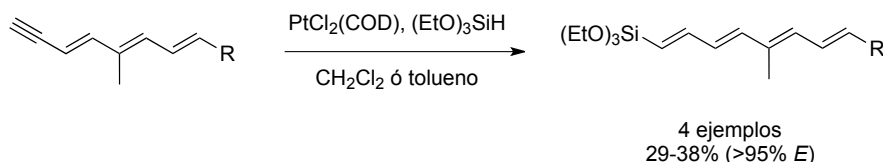
En el caso concreto de los [2-(hidroximetil)fenil]silanos, la hidrosililación debe realizarse con el grupo hidroximetilo protegido con el fin de evitar problemas de *O*-sililación; posteriormente se desprotegerá en una etapa previa al acoplamiento de Hiyama (Esquema 60).



Esquema 60. Síntesis de [2-(hidroximetil)fenil]alquenilsilanos *E*: hidrosililación y desprotección.

Se han empleado también otros catalizadores de platino como  $\text{PtCl}_2(\text{COD})$ ,<sup>138</sup>  $\text{Pt}(\text{Bu}_4\text{N})\text{Cl}_6$ <sup>139</sup> y  $\text{PtCl}_2/\text{XPhos}$ <sup>140</sup> para la obtención de vinilsiloxanos y  $\text{Pt}(\text{acac})_2$ <sup>141</sup> para vinilsiloxanos y fenilvinilsilanos. En todos los casos el producto mayoritario es el isómero  $\beta$ -*E*.

Effenberg<sup>138</sup> utilizó  $\text{PtCl}_2(\text{COD})$  en la hidrosililación de trieninos conjugados, comprobando que, incluso en estos sustratos complejos, la reacción transcurría con excelente estereoselectividad, aunque con rendimientos modestos (Esquema 61).



Esquema 61. Hidrosililación de polieninos catalizada por  $\text{PtCl}_2(\text{COD})$ .

También se han descrito hidrosililaciones catalizadas por platino en fase heterogénea utilizando distintos soportes (carbón,<sup>133,142,,143</sup> sílica,<sup>144</sup> titania,<sup>145</sup> polímeros,<sup>146</sup> etc.).

<sup>137</sup> a) Itami, K.; Mitsudo, K.; Nishino, A.; Yoshida, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2645. b) Itami, K.; Yoshida, J. *Synlett* **2006**, 2, 157.

<sup>138</sup> Effenberg, F.; Wezstein, M. *Synthesis* **2001**, 1368.

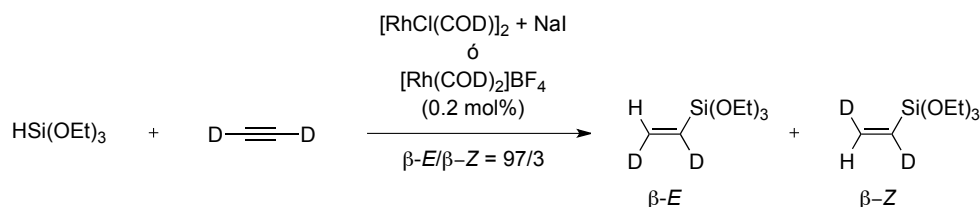
<sup>139</sup> a) Mori, A.; Suguro, M. *Synlett* **2001**, 845. b) Suguro, M.; Yamamura, Y.; Koike, T.; Mori, A. *React. Funct. Polym.* **2007**, 67, 1264.

<sup>140</sup> a) Hamze, A.; Provot, O.; Brion, J.; Alami, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2429. b) Hamze, A.; Provot, O.; Brion, J.; Alami, M. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 2789.

<sup>141</sup> Wang, F.; Neckers, D. C. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 665, 1.

a.2) Catalizadores de rodio

De Jesús<sup>135f</sup> ha empleado diversos catalizadores de Pt, Rh y Ru para la hidrosililación de acetileno dideuterado con trietoxisilano encontrando que  $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2 + \text{NaI}$  y  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  conducen selectivamente al isómero resultado de una adición *syn* (Esquema 62).



Esquema 62. Hidrosililación de acetileno dideuterado con catalizadores de rodio.

Robichaud<sup>147</sup> ha empleado  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  para obtener bencilvinilsilanos *E*. Este mismo catalizador, combinado con trifenilfosfina, fue empleado por Takeuchi<sup>148</sup> para la síntesis de fenilsilanos, los cuales pueden ser obtenidos también haciendo uso de catalizadores de rodio con ligandos de naturaleza diaminocarbénica,<sup>149</sup> en buenos rendimientos y con altos excesos del isómero  $\beta\text{-E}$  (Esquema 63).

<sup>142</sup> a) Lewis, L. N.; Lewis, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7228. b) Lewis, L. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5998. c) Caporusso, A. M.; Aronica, L. A.; Schiavi, E.; Martra, G.; Vitulli, G.; Salvadori, P. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 1063.

<sup>143</sup> Chauhan, M.; Hauck, B.; Keller, L.; Boudjouk, P. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *645*, 1.

<sup>144</sup> Jiménez, R.; Martínez-Rosales, J. M.; Cervantes, J. *Can. J. Chem.* **2003**, *81*, 1370.

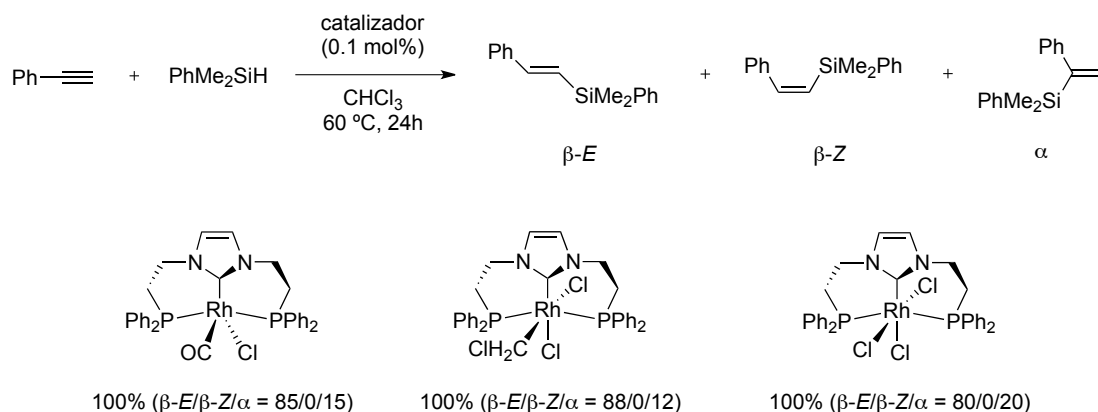
<sup>145</sup> Alonso, F.; Buitrago, R.; Moglie, Y.; Ruiz-Martínez, J.; Sepúlveda-Escribano, A.; Yus, M. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 368.

<sup>146</sup> Michalska, Z. M.; Strzelec, K.; Sobczak, J. W. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2000**, *156*, 91.

<sup>147</sup> Robichaud, J.; Tremblay, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 597.

<sup>148</sup> Takeuchi, R.; Ebata, I. *Organometallics* **1997**, 3707.

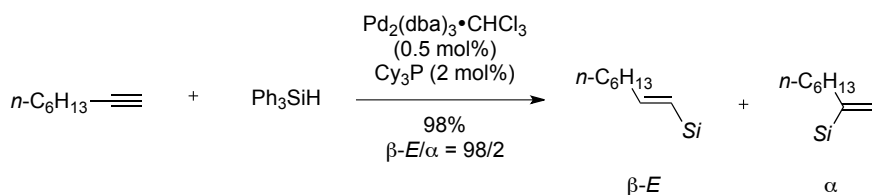
<sup>149</sup> a) Zeng, J.; Hsieh, M.; Lee, H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5662. b) Sanada, T.; Kato, T.; Mitani, M.; Mori, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 51. c) Viciano, M.; Mas-Marzá, E.; Sanaú, M.; Peris, E. *Organometallics* **2006**, *25*, 3063. d) Jimenez, M. V.; Perez-Torrente, J. J.; Bartolome, M. I.; Gierz, V.; Lahoz, F. J.; Oro, L. A. *Organometallics* **2008**, *27*, 224.



Esquema 63. Hidrosililación usando complejos de rodio con ligandos diaminocarbénicos.

### a.3) Catalizadores de otros metales de transición

Se ha descrito el empleo de catalizadores de paladio como el  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  para la preparación de vinilsiloxanos<sup>135e</sup> y fenilvinilsilanos,<sup>150</sup> con buenos rendimientos y excelentes selectividades  $\beta\text{-E}$  (Esquema 64).



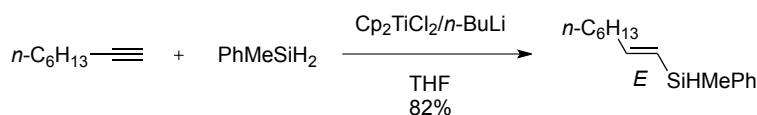
Esquema 64. Hidrosililación catalizada por paladio.

Takahashi ha empleado un catalizador de titanio (generado *in situ* a partir de dicloruro de titanoceno y *n*-butillitio) para preparar fenilvinilsilanos (Esquema 65).<sup>151</sup> Estos mismos compuestos pueden ser también preparados mediante catalizadores de actínidos (torio o uranio).<sup>152</sup>

<sup>150</sup> Motoda, D.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Synlett* **2002**, 1529.

<sup>151</sup> Takahashi, T.; Bao, F.; Gao, G.; Ogasawara, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3479.

<sup>152</sup> a) Dash, A. K.; Wang, J. Q.; Eisen, M. S. *Organometallics* **1999**, 18, 4724. b) Dash, A. K.; Gourevich, I.; Wang, J. Q.; Wang, J.; Kapon, M.; Eisen, M. S. *Organometallics* **2001**, 20, 5084. c) Barnea, E.; Eisen, M. S. *Coordin. Chem. Rev.* **2006**, 250, 855. d) Andrea, T.; Eisen, M. S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 550.



Esquema 65. Hidrosililación de alquinos catalizada por titanio.

Se ha descrito también el uso de catalizadores de nickel<sup>153</sup> [Ni(COD)<sub>2</sub>/PEt<sub>3</sub>], oro<sup>142c</sup> (soportado sobre carbono o sobre alúmina), e iridio<sup>154</sup> [Ir(η<sup>5</sup>-C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>)(COD)].

#### b) Hidrosililación *anti* y *anti*-Markovnikov

Existen catalizadores (generalmente de rutenio, rodio e iridio) que llevan a cabo la hidrosililación *anti* y con regioselectividad anti-Markovnikov de alquinos terminales para dar el alquenilsilano β-*Z*.

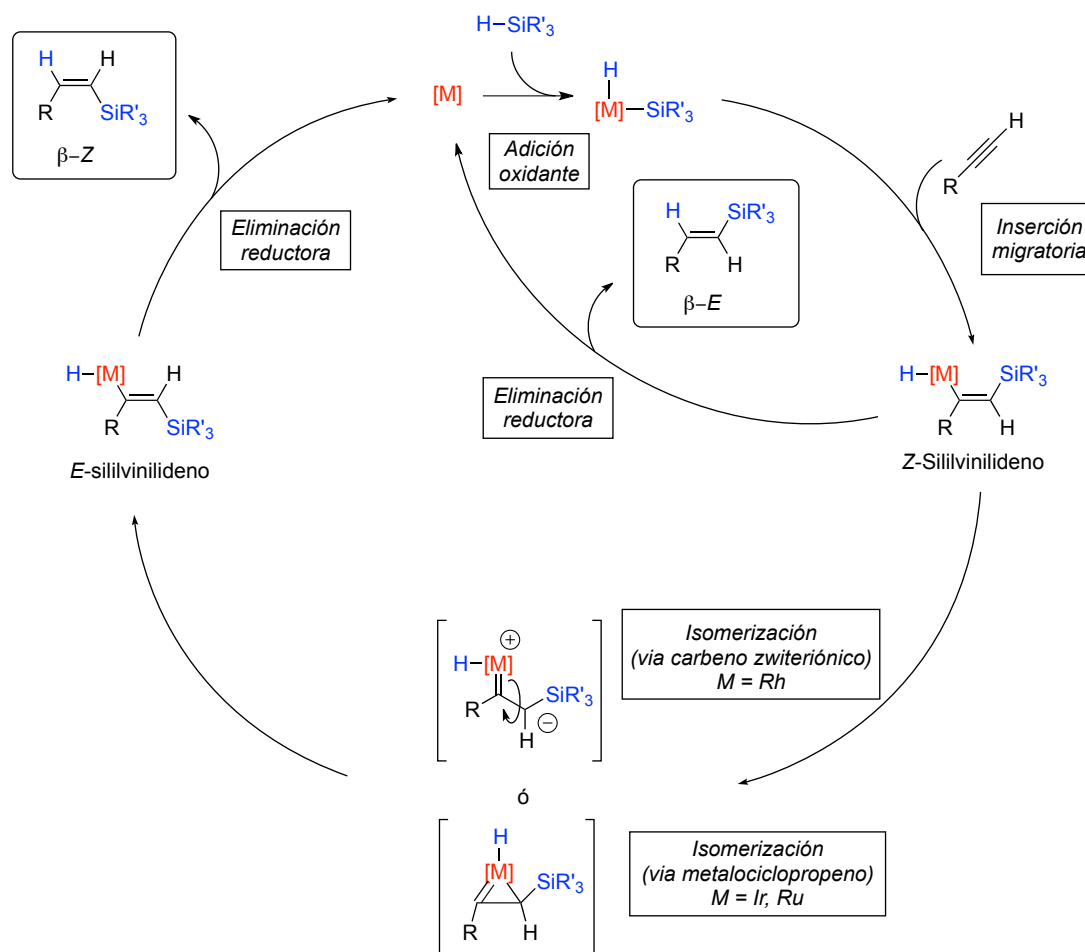
Para justificar esta selectividad, Crabtree y Ojima propusieron un mecanismo<sup>155</sup> (Esquema 66) que comienza de forma similar al de Chalk y Harrod, (Esquema 58) con la adición oxidante del metal de transición al enlace H-Si y continúa con la inserción migratoria *cis* del alquino a la especie H-[M]-SiR'<sub>3</sub>, pero ahora no en el enlace M-H, sino en el enlace M-Si para dar un *Z*-sililvinilideno con el silicio en el carbono menos impedido. Una eliminación reductora rápida en este paso conduciría al β-*E*-vinilsilano, resultado de una adición *syn*, de forma análoga al mecanismo de Chalk y Harrod. Sin embargo, la posible repulsión estérica entre el grupo sililo y el átomo metálico podría provocar la isomerización del *Z*-sililvinilideno al *E*, termodinámicamente más favorable, bien a través de especies carbénicas zwitteriónicas<sup>155b</sup> (con catalizadores de rodio) o de un intermedio metalociclopropénico<sup>155a</sup> (postulado para reacciones catalizadas por iridio o rutenio). La etapa de eliminación sobre *E*-vinilsilano conduciría al *Z*-vinilsilano, a través de una adición *anti*. La relación final de silanos *E/Z* dependerá de las velocidades relativas de las etapas de eliminación reductora y de isomerización.

<sup>153</sup> Bartik, T.; Nagy, G.; Kvintovics, P.; Happ, B. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 453, 29.

<sup>154</sup> a) Miyake, Y.; Isomura, E.; Iyoda, M. *Chem. Lett.* **2006**, 35, 836. b) Zanardi, A.; Peris, E.; Mata, J. A. *New J. Chem.* **2008**, 32, 120.

<sup>155</sup> a) Ojima, I.; Kumagai, M. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 66, C14. b) Ojima, I.; Clos, N.; Donovan, R. J.; Ingallina, P. *Organometallics* **1990**, 9, 3127. c) Jun, C. H.; Crabtree, R. H. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 447, 177.





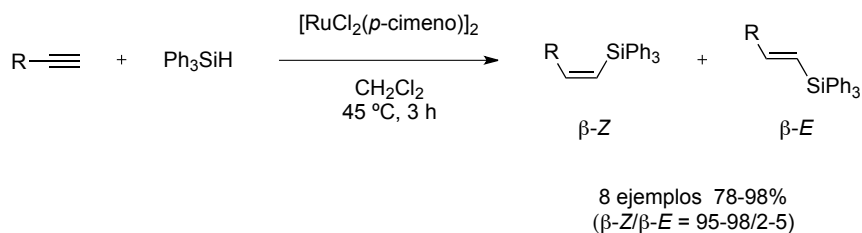
Esquema 66. Mecanismo de Crabtree-Ojima para la hidrosililación de alquinos terminales.

La hidrosililación de alquinos con grupos terciarios o ciclos voluminosos conduce exclusivamente a *E*-vinilsilanos, ya que al estar el complejo *E*-vinilidénico más impedido estéricamente que el *Z*, la isomerización no tiene lugar. La voluminosidad de los sustituyentes del silano tiene poca influencia, aunque la adición *syn* se ve favorecida con sustituyentes poco voluminosos debido al menor impedimento estérico en el intermedio *Z*-vinilidénico.<sup>155</sup>

Se han empleado catalizadores de rutenio como  $[RuCl_2(p\text{-cimenos})]_2$ ,<sup>156</sup>  $[RuHCl(CO)(P\text{-}i\text{-}Pr_3)_2]$ <sup>119</sup> y el catalizador de Grubbs de primera generación  $[Cl_2(PCy_3)_2Ru=CHPh]$ <sup>157</sup> para preparar fenil- y [2-(hidroximetil)fenil]alquenilsilanos con elevada selectividad  $\beta$ -*Z* (Esquema 67).

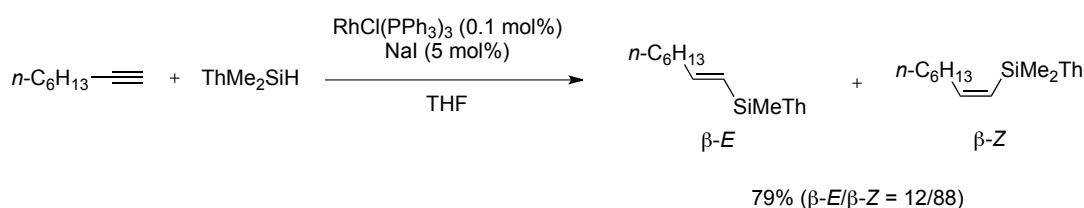
<sup>156</sup> Na, Y.; Chang, S. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1887.

<sup>157</sup> a) Maifeld, S. V.; Tran, M. N.; Lee, D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 105. b) Arico, C. S.; Cox, L. R. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2558.



Esquema 67. Síntesis de  $\beta\text{-Z}$ -fenilaluenilsilanos catalizada por rutenio.

Se ha descrito también el empleo de catalizadores de rodio para la síntesis de arilalquenilsilanos [fenil-,<sup>149c,155a,b</sup> fluorofenil-<sup>115</sup> y 2-tienilvinilsilanos<sup>120</sup> (Esquema 68)].



Esquema 68. Síntesis de  $\beta\text{-Z}$ -tienilalquenilsilanos catalizada por rodio.

Existen también varios ejemplos de catalizadores de iridio<sup>154,158</sup> que llevan a cabo esta transformación.

### c) Hidrosililaciones estereodivergentes

Se han descrito procedimientos que permiten la preparación, a partir del mismo alquino de partida, bien del vinilsilano *E* ó del *Z* simplemente cambiando los ligandos del catalizador o modificando el orden de adición de los reactivos.

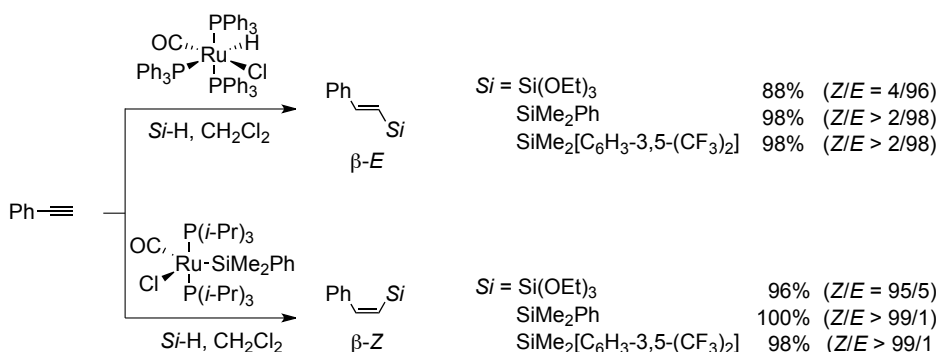
#### c.1) Hidrosililación estereodivergente de Ozawa

Ozawa<sup>116,117,118,159</sup> ha llevado a cabo la hidrosililación estereodivergente de fenilacetileno con una variedad de silanos (siloxanos, fenilsilanos, fluorofenilsilanos y tienilsilanos) mediante la elección del catalizador de rutenio apropiado (Esquema 69): el catalizador de rutenio  $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$  conduce al isómero  $\beta\text{-E}$  mediante una hidrosililación *syn*, mientras que el

<sup>158</sup> a) Mas-Marzá, E.; Sanaú, M.; Peris, E. *Inorganic Chemistry* **2005**, *44*, 9961. b) Vicent, C.; Viciano, M.; Mas-Marzá, E.; Sanaú, M.; Peris, E. *Organometallics* **2006**, *25*, 3713. c) Sridevi, V. S.; Fan, W. Y.; Leong, W. K. *Organometallics* **2007**, *26*, 1157.

<sup>159</sup> a) Maruyama, Y.; Yamamura, K.; Nakayama, I.; Yoshiuchi, K.; Ozawa, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1421. b) Nagao, M.; Asano, K.; Umeda, K.; Katayama, H.; Ozawa, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10511.

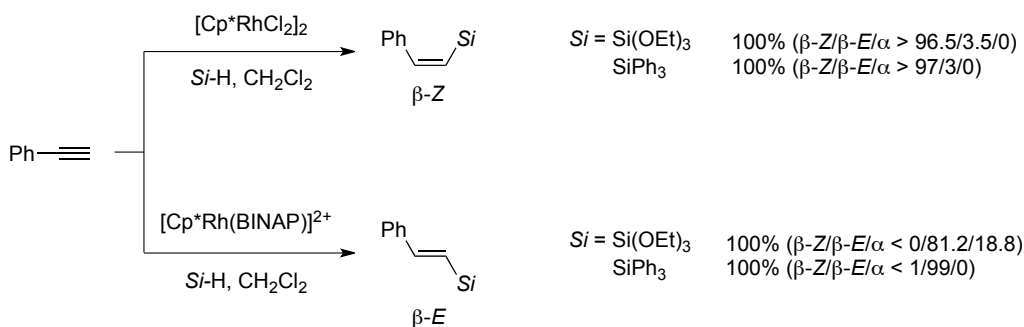
catalizador de silil-rutenio  $[\text{Ru}(\text{SiMe}_2\text{Ph})\text{Cl}(\text{CO})(\text{P}i\text{-Pr}_3)_2]$  conduce al isómero  $\beta$ -Z mediante adición *anti*.



Esquema 69. Hidrosililación estereodivergente de Ozawa.

### c.2) Hidrosililación estereodivergente de Faller

Faller<sup>160</sup> ha descrito la hidrosililación estereodivergente de fenilacetileno tanto con silanos oxigenados como carbonados usando diferentes catalizadores de rodio. Así, mientras que con catalizadores neutros  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$  conducen el alquenilsilano  $\beta$ -Z, con el catalizador dicatiónico  $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{BINAP})]^{2+}$  ( $\text{SbF}_6^-$ )<sub>2</sub> se obtiene el  $\beta$ -E (Esquema 70). La relación de isómeros depende del hidrosilano utilizado, siendo un poco más sucia con  $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ , al obtenerse también cantidades significativas del  $\alpha$ -alquenilsilano.

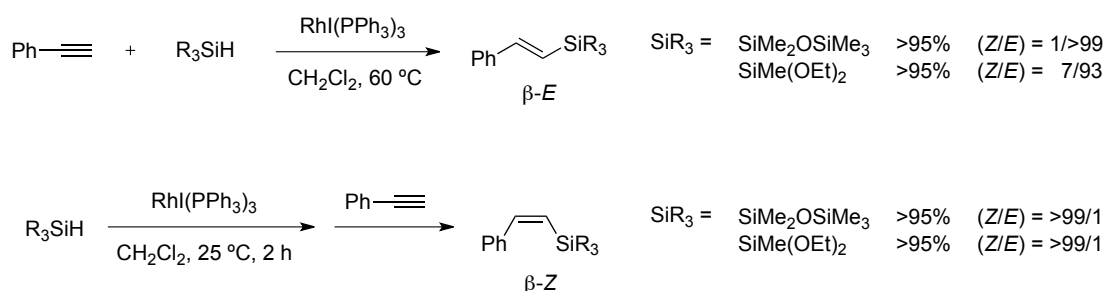


Esquema 70. Hidrosililación estereodivergente catalizada por rodio.

<sup>160</sup> Faller, J.; D'alliessi, D. *Organometallics* **2002**, 21, 1743.

c.3) Hidrosililación estereodivergente de Mori

Mori<sup>161</sup> ha desarrollado una hidrosililación estereodivergente de alquinos terminales con siloxanos usando  $[\text{RhI}(\text{PPh}_3)_3]$  como catalizador, y simplemente variando las condiciones de reacción y el orden de adición de los reactivos. Así, la adición del catalizador sobre una mezcla de alquino e hidrosilano en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 60 °C conduce al vinilsiloxano  $\beta$ -*E*, mientras que la adición del alquino sobre una mezcla previa de catalizador e hidrosilano conduce al vinilsiloxano  $\beta$ -*Z* (Esquema 71). Posteriormente comprobó que el producto original de la reacción es en ambos casos el *Z*-vinilsilano que isomeriza al *E* en presencia de catalizador e hidrosilano pero no cuando estos han sido tratados previamente.



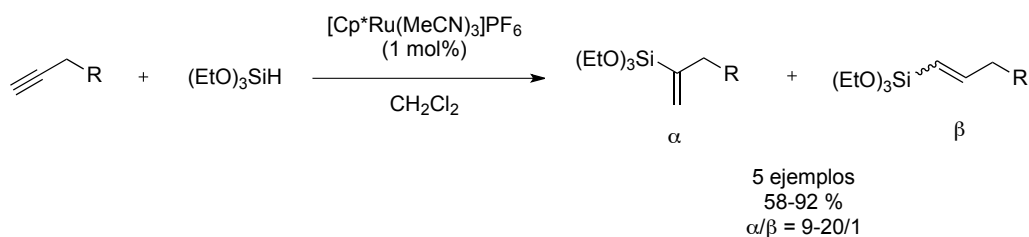
Esquema 71. Hidrosililación estereodivergente de Mori.

d) Hidrosililación anti y Markovnikov

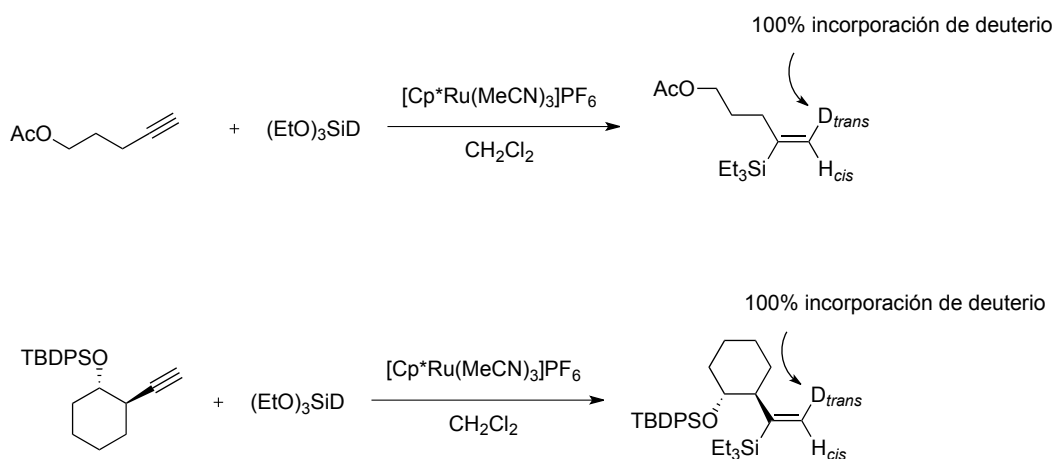
Trost,<sup>162</sup> llevó a cabo la hidrosililación de alquinos terminales con siloxanos, fenilsilanos y bencilsilanos usando el catalizador de rutenio catiónico  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ , con excelentes selectividades  $\alpha/\beta$  (Esquema 72).

<sup>161</sup> a) Mori, A.; Takahisa, E.; Kajiro, H.; Hirabayashi, K.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **1998**, 443. b) Mori, A.; Takahisa, E.; Kajiro, H.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Polyhedron* **2000**, 16, 567. d) Mori, A.; Takahisa, E.; Kajiro, H.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Macromolecules* **2000**, 33, 1115. e) Mori, A.; Takahisa, E.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1522. f) Mori, A.; Takahisa, E.; Yamamura, Y.; Kato, T.; Mudalige, A.; Kajiro, H.; Hirabayashi, K.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Organometallics* **2004**, 23, 1755.

<sup>162</sup> a) Trost, B. M.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12726. b) Chung, L. W.; Wu, Y.-D.; Trost, B. M.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11578. c) Trost, B. M.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17644.

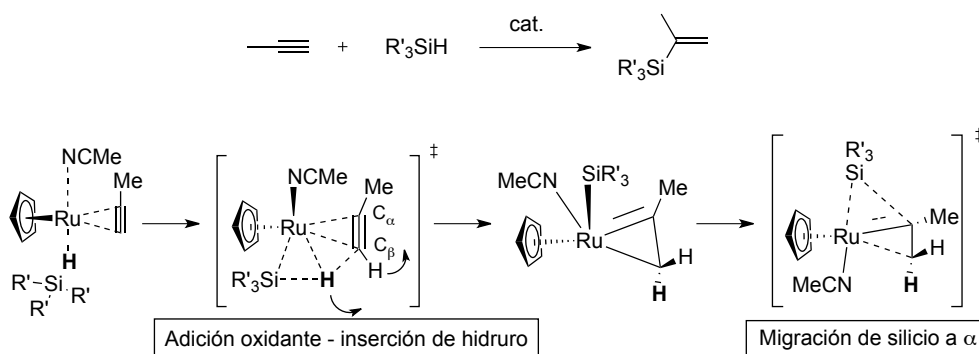
Esquema 72. Síntesis de  $\alpha$ -vinilsiloxanos catalizadas por rutenio.

Además comprobó, usando trietilsilano deuterado que la reacción transcurre con completa estereoselectividad obteniéndose exclusivamente el alquénilsilano resultante de la adición *trans*, incluso en alquinos con sustituyentes voluminosos, lo que descartaba un mecanismo de adición *cis*/isomerización (Esquema 73).<sup>162c</sup>



Esquema 73.

Mediante cálculos computacionales estableció que con este catalizador de rutenio la etapa de adición oxidante de forma concertada con la inserción de hidruro en el C terminal del alquino debido a problemas estéricos entre el grupo silicio y el sustituyente del alquino. La estereoquímica *trans* de la adición resulta de la formación de un intermedio rutenociclopropénico que va acompañada de una rotación del enlace  $\text{C}_\alpha\text{-C}_\beta$  en sentido antihorario de forma que el hidruro transferido se sitúa *anti* al grupo silicio. Finalmente, este intermedio evoluciona mediante una migración del silicio al  $\text{C}_\alpha$  a través de una estructura de transición metalociclopropénica, para dar el producto de adición *anti* (Esquema 74).

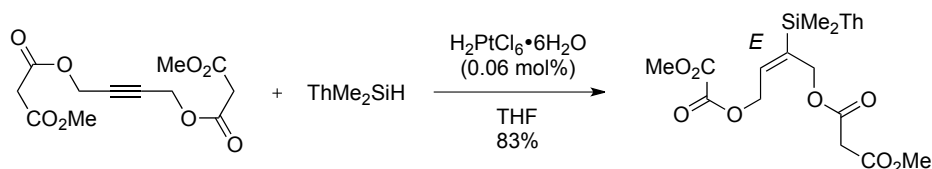

 Esquema 74. Mecanismo de hidrosililación del catalizador de rutenio  $[CpRu(MeCN)_3]PF_6$ .

#### 5.2.1.1.3.2. Hidrosililación de alquinos internos

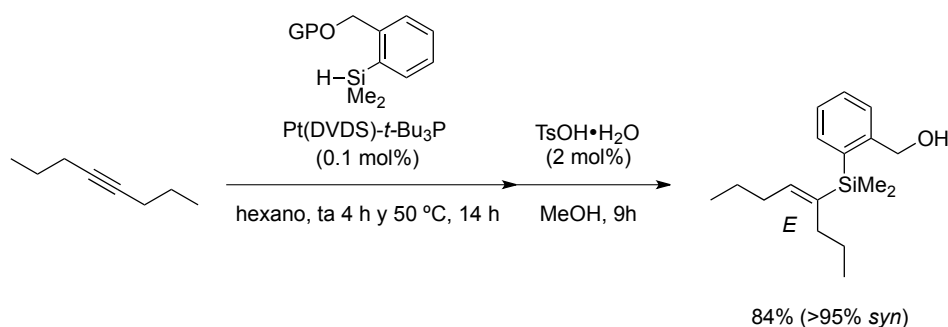
La hidrosililación de alquinos internos puede conducir a 4 posibles alquenilsilanos, dos de geometría *E* (procedentes de la hidrosililación *syn*) y dos de geometría *Z* (procedentes de la hidrosililación *anti*). El impedimento estérico de los sustituyentes o la influencia de efectos electrónicos en el alquino propiciarán la formación de uno de los dos regioisómeros posibles para cada estereoisómero.

##### a) Hidrosililación *syn*

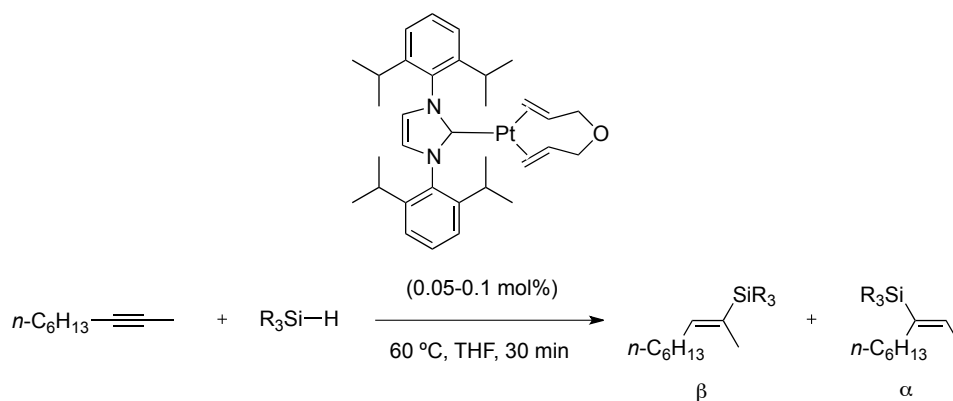
El platino es el metal más comúnmente utilizado, Prestat<sup>121</sup> usó el catalizador de Speier  $[H_2PtCl_6]$  para la hidrosililación de alquinos internos simétricos, obteniendo exclusivamente el alquenilsilano *E* (Esquema 75).


 Esquema 75. Hidrosililación de alquinos internos simétricos catalizada por  $H_2PtCl_6$ .

Yoshida<sup>137a</sup> y Nakao<sup>119c</sup> emplearon el sistema catalítico  $Pt(DVDS)-t-Bu_3P$  para la síntesis de piridil- y [2-(hidroximetil)fenil]alquenilsilanos, respectivamente, también a partir de alquinos simétricos obteniendo completa estereoselectividad *syn* (Esquema 76).

Esquema 76. Hidrosililación de alquinos internos simétricos catalizada por Pt(DVDS)-*t*-Bu<sub>3</sub>P.

Otros autores han llevado a cabo la hidrosililación de alquinos internos no simétricos con fenil- y bencilsilanos y siloxanos usando catalizadores de platino,<sup>134b,163</sup> incluso con catálisis heterogénea.<sup>143</sup> Los rendimientos y la estereoselectividad suelen ser buenos, pero la regioselectividad  $\alpha/\beta$  (el isómero  $\alpha$  es el que tiene el silano en el carbono del alqueno con el sustituyente de mayor prioridad) depende del tipo de silano empleado. (Tabla 16).



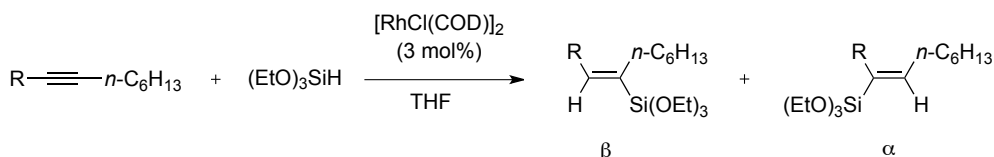
Silano	Producto mayoritario	t (h)	Rendimiento (%)	Ratio $\beta/\alpha$
SiHMe(OSiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		1	84	2/1
SiHMe <sub>2</sub> Ph		0.5	80	3.6/1
SiHPh <sub>2</sub> Cl		2	80	6.0/1

Tabla 16. Hidrosililación de alquinos internos no simétricos con platino.

<sup>163</sup> a) Schwieger, S.; Herzog, R.; Wagner, C.; Steinborn, D. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 3548. b) Giraud, A.; Provot, O.; Harnze, A.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1107.

Se han utilizado también catalizadores de rodio,<sup>149b,164</sup> iridio,<sup>164b</sup> cobalto,<sup>165</sup> nickel,<sup>166</sup> rutenio,<sup>167</sup> cobre,<sup>168</sup> titanio,<sup>151</sup> itrio<sup>169</sup> y lantanocenos.<sup>169b,d,170</sup>

Mori<sup>149b</sup> estudió la influencia de la riqueza electrónica de los sustituyentes en anillos aromáticos de alquinos no simétricos en la regioquímica de la reacción, encontrando que con sustituyentes dadores de electrones (4-MeO-Ph) el producto mayoritario era el vinilsilano  $\beta$ , mientras que con atractores (*p*-NO<sub>2</sub>-Ph) el isómero mayoritario era el  $\alpha$  (Tabla 17).



R	Rendimiento (%)	Ratio $\beta/\alpha$
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92	62/38
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	86	42/58
4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65	11/89

Tabla 17. Efecto de la roqueza electrónica de los sustituyentes en la hidrosililación de alquinos internos.

Molander<sup>169c</sup> demostró que la presencia de un metilo en el C $\alpha$  del alquino producía la suficiente diferenciación estérica para que el Cp\*YCH $_3$ •THF catalizase la reacción con total regiocontrol (Esquema 77).

<sup>164</sup> a) Hofmann, P.; Meier, C.; Hiller, W.; Heckel, M.; Riede, J.; Schmidt, M. U. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 490, 51.

b) McBee, J. L.; Escalada, J.; Tilley, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12703.

<sup>165</sup> a) Yong, L.; Kirleis, K.; Butenschoen, H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 833. b) Konno, T.; Taku, K.; Yamada, S.; Moriyasu, K.; Ishihara, T. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1167.

<sup>166</sup> a) Brockmann, M.; Dieck, H. T.; Klaus, J. *J. Organomet. Chem.* **1986**, 301, 209. b) Tillack, A.; Pulst, S.; Baumann, W.; Baudh, H.; Kortus, K.; Rosenthal, U. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 532, 117. c) Chaulagain, M. R.; Mahandru, G. M.; Montgomery, J. *Tetrahedron* **2006**, 62, 7560.

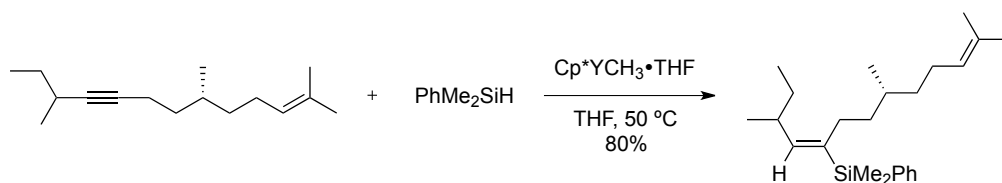
<sup>167</sup> Rivera-Claudio, M.; Rozell, J.; Ramirez-Oliva, E.; Cervantes, J.; Pannell, K. H. *J. Organomet. Chem.* **1996**, 521, 267.

<sup>168</sup> a) Fuwa, H.; Ebine, M.; Sasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9648. b) Ilardi, E. A.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1727.

<sup>169</sup> a) Molander, G. A.; Retsch, W. H. *Organometallics* **1995**, *14*, 4570. b) Molander, G. A.; Knight, E. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7009. c) Schumann, H.; Keitsch, M. R.; Winterfeld, J. r.; Mühle, S.; Molander, G. A. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 559, 181. d) Molander, G.; Romero, J.; Corrette, C. P. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 647, 225.

<sup>170</sup> Shumann, H.; Keitsch, M. R.; Demtschuk, J.; Molander, G. A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 582, 70.



Esquema 77. Regioselectividad en la hidrosililación de alquinos internos catalizada por  $\text{Cp}^*\text{YCH}_3 \cdot \text{THF}$ .

### b) Hidrosililación *anti*

En la escasa bibliografía sobre hidrosililación *anti* de alquinos internos, el catalizador más empleado es el catiónico de rutenio  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$  descrito por Trost<sup>162</sup> para la hidrosililación de alquinos terminales. Dicho catalizador ha sido empleado en alquinos no simétricos con una variedad de hidrosilanos (siloxanos,<sup>162a,c, 171</sup> alil,<sup>172</sup> bencil<sup>110,162c,172, 173</sup> y fenilsilanos<sup>172</sup>), obteniéndose los productos de adición *anti* con buenos rendimientos pero a menudo como mezclas de regioisómeros y elevadas estéreo- y regioselectividades (Tabla 18).

$\text{R}^1\text{—}\equiv\text{—R}^2 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 1 \text{ h}]{[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6, (\text{EtO})_3\text{SiH}}$			
Alquino	Producto Mayoritario	Rendimiento (%)	Ratio (mayor.:menor.)
		86	5:1
		100	2.4:1
		40	>20:1
		96	1:1

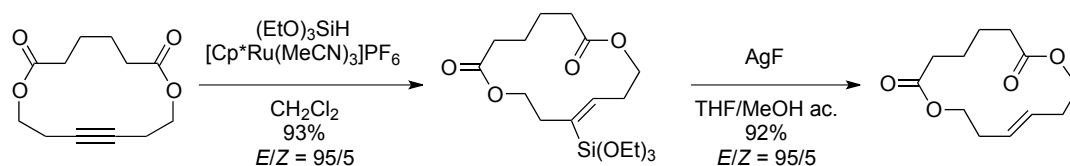
Tabla 18. Hidrosililación *anti* de alquinos no simétricos con  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ .

<sup>171</sup> Trost, B.; Ball, Z.; Jøge, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7922.

<sup>172</sup> Trost, B. M.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13942.

<sup>173</sup> a) Trost, B. M.; Ball, Z. T.; Jøge, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3415. b) Trost, B. M.; Bertogg, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 511.

Fürstner<sup>174</sup> aplicó las condiciones de hidrosililación de Trost  $[[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ ,  $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ] seguidos de protodesililación  $[\text{AgF}$ ,  $\text{THF}/\text{MeOH}$  ac.] para desarrollar una elegante síntesis de *E*-cicloalquenos a partir de cicloalquinos (Esquema 78).

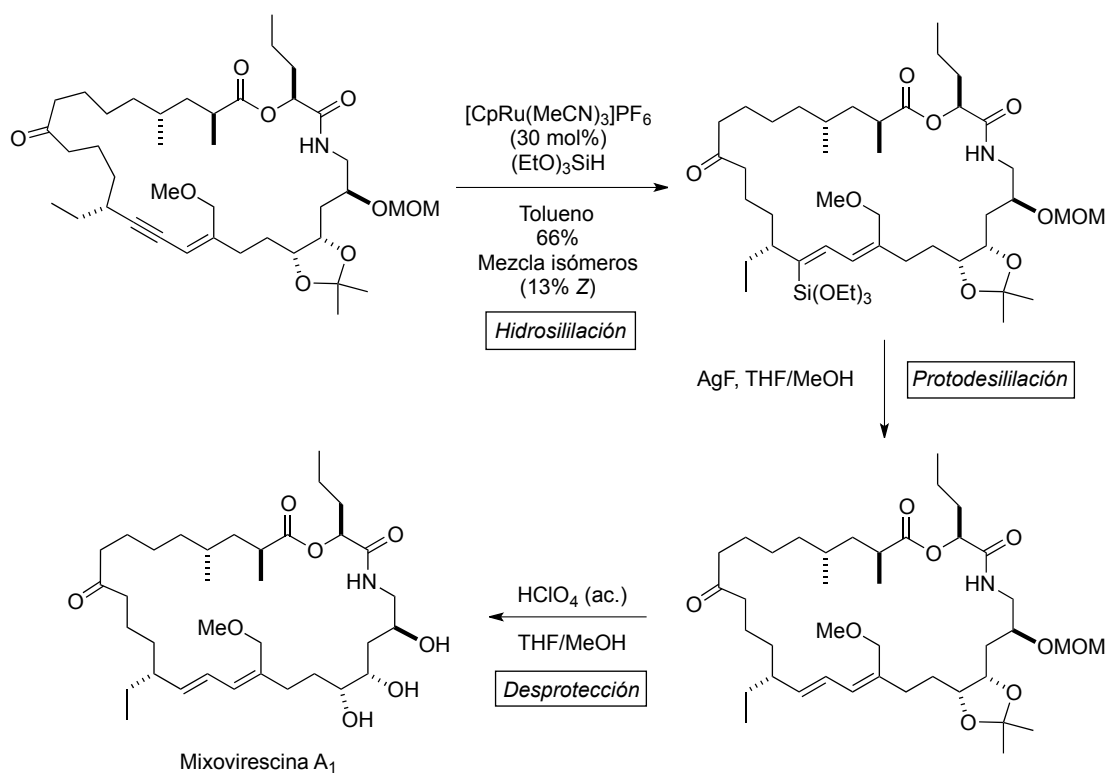


Esquema 78. Semirreducción *cis* de cicloalquinos.

Sin embargo, cuando aplicó estas condiciones a un enino cíclico, precursor del antibiótico mixovirescina  $\text{A}_1$ <sup>175</sup> no obtuvo el producto de hidrosililación ni siquiera usando elevadas cargas de catalizador. Cuando se usó el catalizador de rutenio análogo pero con menos demanda estérica  $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$  la reacción transcurrió en un 66% de rendimiento pero condujo a unas mezclas de isómeros de la que logró aislar el resultante de la adición *trans* en un 13% del total (Esquema 79).

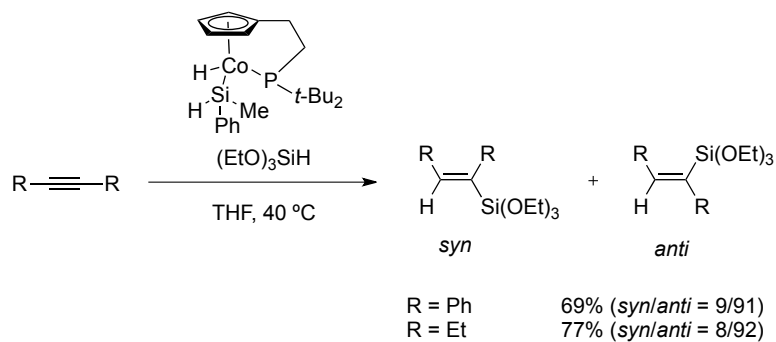
<sup>174</sup> a) Fürstner, A.; Radkowski, K. *Chem. Comm.* **2002**, 2182. b) Lacombe, F.; Radkowski, K.; Seidel, G. n.; Fürstner, A. *F. Tetrahedron* **2004**, 60, 7315.

<sup>175</sup> Fürstner, A.; Bonnekessel, M.; Blank, J. T.; Radkowski, K.; Seidel, G.; Lacombe, F.; Gabor, B.; Mynott, R. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 8762.



Esquema 79. Hidrosililación interna *anti* aplicada a la síntesis total de la mixovirescina A<sub>1</sub>.

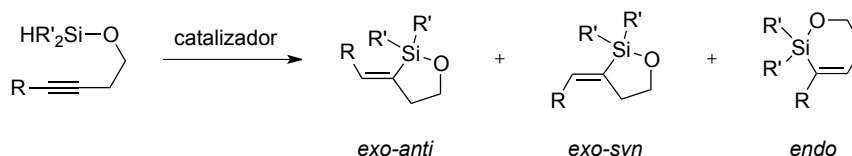
Butenschön<sup>165a</sup> desarrolló hidrosililaciones de alquinos simétricos con siloxanos empleando complejos de cobalto, obteniendo buenas estereoselectividades *anti* (Esquema 80).



Esquema 80. Hidrosililación de alquinos internos con complejos de cobalto.

### 5.2.1.1.3.3. Hidrosililación intramolecular de alquinos internos: síntesis de silil éteres cíclicos.

Las hidrosililaciones intramoleculares de alquinos internos tienen la ventaja de proceder generalmente de manera suave, pero pueden conducir a la formación de tres posibles vinilsililéteres cíclicos resultantes de ciclaciones: *exo-anti*, *exo-syn* y *endo* (Esquema 81).

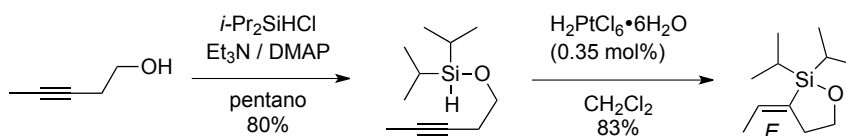


Esquema 81. Posibles productos de hidrosililación intramolecular de alquinos internos.

Según el catalizador empleado, puede obtenerse exclusivamente uno de ellos:

#### a) Hidrosililación intramolecular *exo-syn*

Se han descrito catalizadores de platino (Speier<sup>79,103a, 176</sup> y Karstedt<sup>103a,d</sup>), de rutenio  $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{P-}i\text{-Pr}_3)_2]^{103c}$  y Grubbs 1<sup>a</sup> generación<sup>157</sup> y de rodio  $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$  y  $[\text{Rh}(\text{CN}t\text{-Bu})_4][\text{Co}(\text{CO})_4]$ <sup>177</sup> que producen exclusivamente el producto *exo-syn* en buenos rendimientos (Esquema 82).



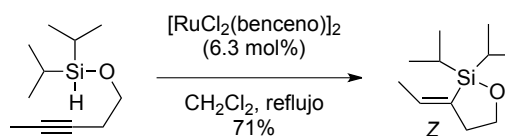
Esquema 82. Síntesis de silil éteres cíclicos mediante hidrosililación *exo-syn*.

#### b) Hidrosililación intramolecular *exo-anti*

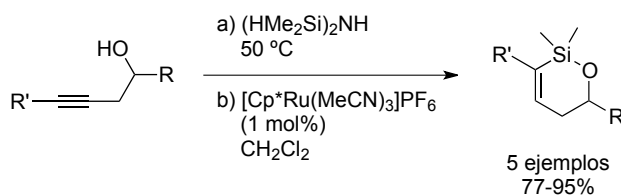
Denmark llevó a cabo hidrosililaciones tipo *exo-anti* usando catalizadores de rutenio como  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$  y  $[\text{RuCl}_2(\text{benceno})]_2$ , este último con mayor velocidad de reacción y rendimiento (Esquema 83).<sup>103e,d</sup>

<sup>176</sup> a) Tamao, K.; Maeda, K.; Tanaka, T.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6955. b) Marshall, J. A.; Yanik, M. M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2173.

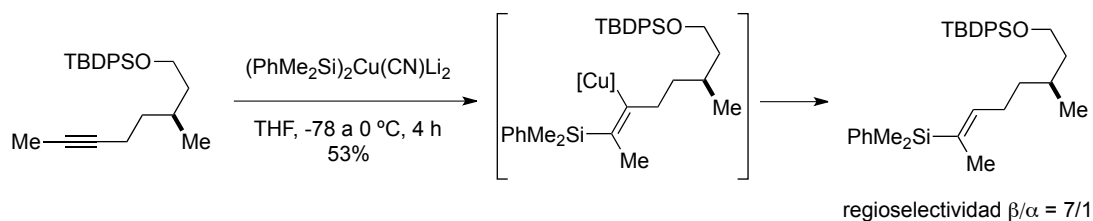
<sup>177</sup> Denmark, S. E.; Kobayashi, T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5153.

Esquema 83. Hidrosililación intramolecular *exo-anti* catalizada por rutenio.c) Hidrosililación intramolecular *endo*

El catalizador de rutenio  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$  desarrollado por Trost permite realizar hidrosililaciones intramoleculares *endo* en buenos rendimientos (Esquema 84).<sup>104</sup>

Esquema 84. Obtención de silil éteres cíclicos *endo*.5.2.1.2. SILILCUPRACIÓN DE ALQUINOS

La sililcupración de alquinos, tanto terminales como internos, seguida de protonación del vinilcuprato intermedio o de su reacción con electrófilos de carbono permite la preparación regio- y estereoselectiva de alquenilsilanos  $\beta$ -*E*, al transcurrir la reacción con estereoquímica *syn* y con adición del silicio al carbono menos impedido (Esquema 85).<sup>178e,178,,179</sup>



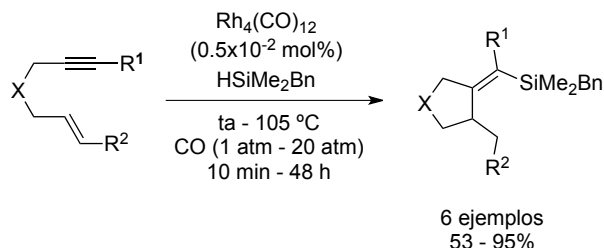
Esquema 85. Sililcupración de alquinos internos.

<sup>178</sup> a) Fleming, I.; Newton, T. W.; Roessler, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2527. b) Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D. *Chem. Rev.* **1997**, 2063. c) Cuadrado, P.; Gonzalez-Nogal, A. M.; Sanchez, A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1961. d) Fuwa, H.; Ebine, M.; Bourdelais, A. J.; Baden, D. G.; Sasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16989. e) Fuwa, H.; Noji, S.; Sasaki, M. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5354.

<sup>179</sup> Barbero, A.; Cuadrado, P.; Fleming, I.; Gonzalez, A. M.; Pulido, F. J.; Sanchez, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1525.

### 5.2.1.3. SILILCARBOCICLACIÓN

Denmark<sup>180</sup> ha llevado a cabo la sililcarbociclación de eninos catalizada por  $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ , obteniendo exclusivamente el isómero *exo-Z* (Esquema 86).



Esquema 86. Sililcarbociclación de eninos.

## 5.2.2. A PARTIR DE ALQUINILSILANOS

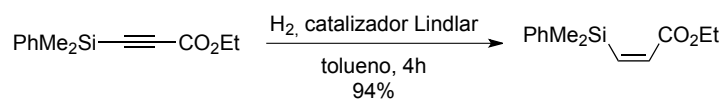
### 5.2.2.1. REDUCCIÓN DE ALQUINILSILANOS

La reducción de alquinilsilanos permite acceder de forma estereoselectiva a vinilsilanos. De la amplia variedad de reductores disponible, los más empleados se examinan a continuación:

#### 5.2.2.1.1. Reductores *cis* selectivos

##### a) Hidrógeno / Catalizador Lindlar

La hidrogenación catalítica de un alquinilsilano ( $\text{H}_2/\text{Lindlar}$ ) conduce al *cis*-vinilsilano correspondiente. Goti<sup>181</sup> utilizó este método para la preparación de *Z*-fenilalquenilsilanos (Esquema 87).



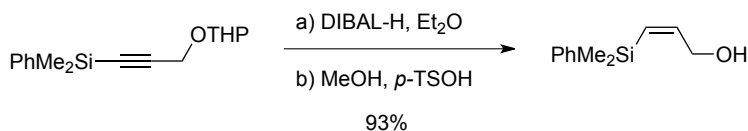
Esquema 87. Reducción de alquinilsilanos con catalizador Lindlar.

<sup>180</sup> Denmark, S. E.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3737.

<sup>181</sup> a) Chakraborty, T. K.; Laxman, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2645. b) Cardona, F.; Parmeggiani, C.; Faggi, E.; Bonaccini, C.; Gratteri, P.; Sim, L.; Gloster, T. M.; Roberts, S.; Davies, G. J.; Rose, D. R.; Goti, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1627.

b) DIBAL-H

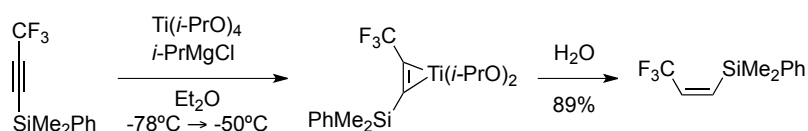
Existen multitud de ejemplos del empleo de (DIBAL-H) en la reducción de alquinilsilanos a *Z*-vinilsilanos (fenil-,<sup>114,182</sup> bencil-,<sup>183</sup> fluorofenilsilanos,<sup>115</sup> siletanos<sup>106b</sup> e hidrosilanos<sup>184</sup>) todos ellos transcurriendo en buenos rendimientos y con elevada estereoselectividad (Esquema 88).



Esquema 88. Reducción de alquinilsilanos con DIBAL-H.

c) Ti(*i*-PrO)<sub>4</sub>

Hanamoto<sup>185</sup> trató fenilalquinilsilanos con tetraisopropóxido de titanio y cloruro de isopropilmagnesio para obtener un complejo de ( $\eta^2$ -alquino)Ti(O*i*-Pr)<sub>2</sub>, que tras hidrólisis generó exclusivamente el *cis*-fenilvinilsilano (Esquema 89).



Esquema 89. Reducción *cis* selectiva de alquinilsilanos con titanio.

d) DIIMIDA

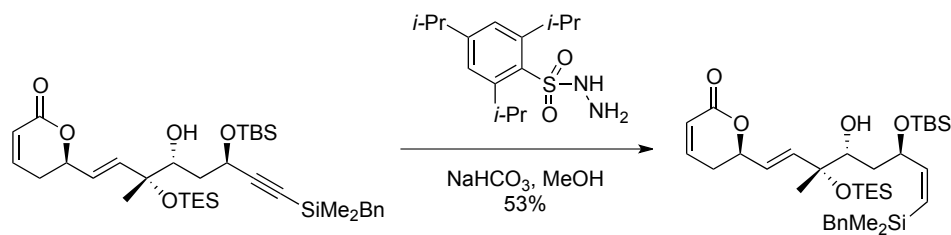
Trost<sup>111</sup> ha descrito la preparación de *Z*-alquénilbencildimetilsilanos por reducción del alquinilsilano precursor con diimida generada *in situ* a partir de una sulfonil hidrazida (Esquema 90).

<sup>182</sup> a) Molander, G.; Mautner, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4042. b) Johnson, M. J. A.; Zhang, C.; Goh, B.; Crudden, C. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6208. c) Lowe, J. T.; Youngsaye, W.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3639. d) Lange, J.; Schaumann, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4674. e) Couty, S.; Meyer, C.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1809.

<sup>183</sup> Miura, K.; Hondo, T.; Nakagawa, T.; Takahashi, T.; Hosomi, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 385.

<sup>184</sup> a) Tamao, K.; Nakajo, E.; Ito, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 414. b) Hasegawa, M.; Murakami, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3764. c) Bleeke, J. R.; Thananathanachon, T.; Rath, N. P. *Organometallics* **2008**, *27*, 2436.

<sup>185</sup> Hanamoto, T.; Yamada, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7559.

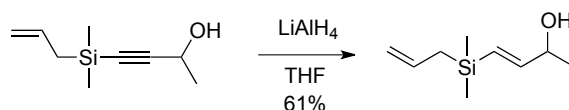


Esquema 90. Reducción de alquinilbencilsilanos con diimida.

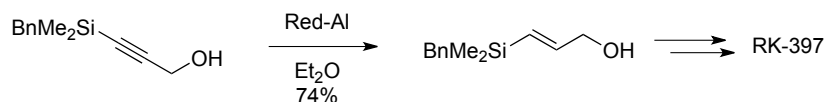
#### 5.2.2.1.2. *Reductores trans selectivos*

El tratamiento de un alquinilsilano con hidruro de litio y aluminio (LAH)<sup>186</sup> o con hidruro de bis(2-metoxietoxi)sodio-aluminio (Red-Al)<sup>187</sup> conduce al correspondiente *E*-vinilsilanos.

Jung<sup>187b</sup> empleó LAH en la síntesis de alilvinilsilanos *E* (Esquema 91) y Denmark ha empleado Red-Al en la síntesis total del macrólido poliénico RK-397 (Esquema 92).<sup>187c</sup>



Esquema 91. Reducción de alquinilsilanos con LAH.



Esquema 92. Reducción de alquinilsilanos con Red-Al.

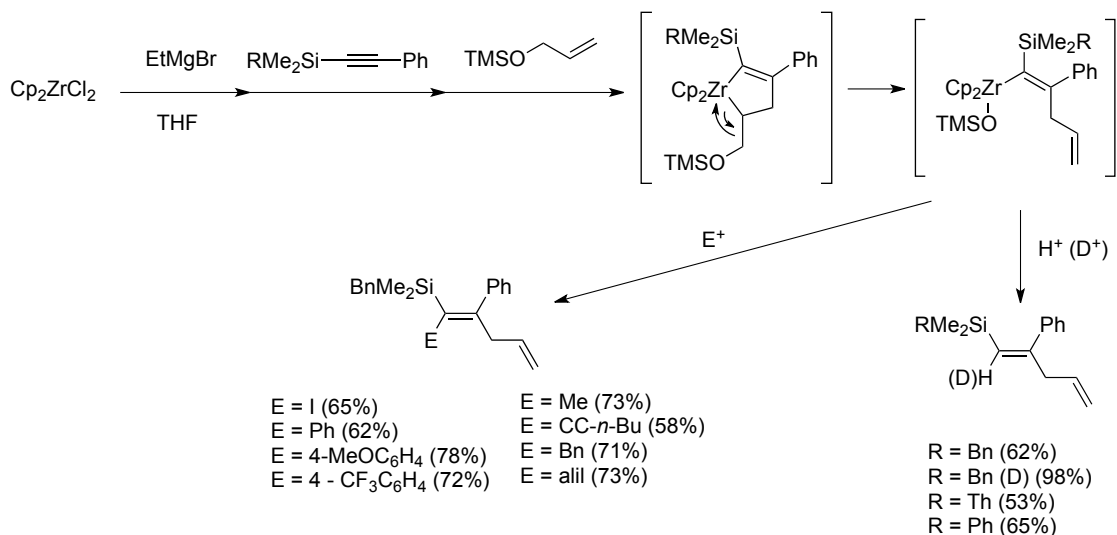
<sup>186</sup> a) Ray, T.; Ho, C. K.; Schwab, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1057. b) Brisdon, A. K.; Crossley, I. R.; Pritchard, R. G.; Sadiq, G.; Warren, J. E. *Organometallics* **2003**, *22*, 5534.

<sup>187</sup> a) Miura, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1665. b) Jung, M. E.; Piizzi, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3911. c) Mohamed, M.; Brook, M. A. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4165. d) Schultz-Fademrecht, C.; Deshmukh, P. H.; Malagu, K.; Procopiou, P. A.; Barrett, A. G. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7515. e) Denmark and Fujimori f) Jung, D. Y.; Kang, S.; Chang, S. B.; Kim, Y. H. *Synlett* **2005**, 2183. g) Igawa, K.; Tomooka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 232.



### 5.2.2.2. CARBOMETALACIÓN DE ALQUINILSILANOS

Itami<sup>188</sup> utilizando la carbocupración y Nishihara<sup>189</sup> la carbozirconación de alquínilsilanos (Esquema 93) para llevar a cabo la síntesis en “one-pot” de alquénilsilanos tri y tetrasustituidos de forma completamente regio- y estereoselectiva



Esquema 93. Carbometalación de alquínilsilanos.

### 5.2.3. A PARTIR DE VINILSILANOS TERMINALES

#### 5.2.3.1. METÁTESIS

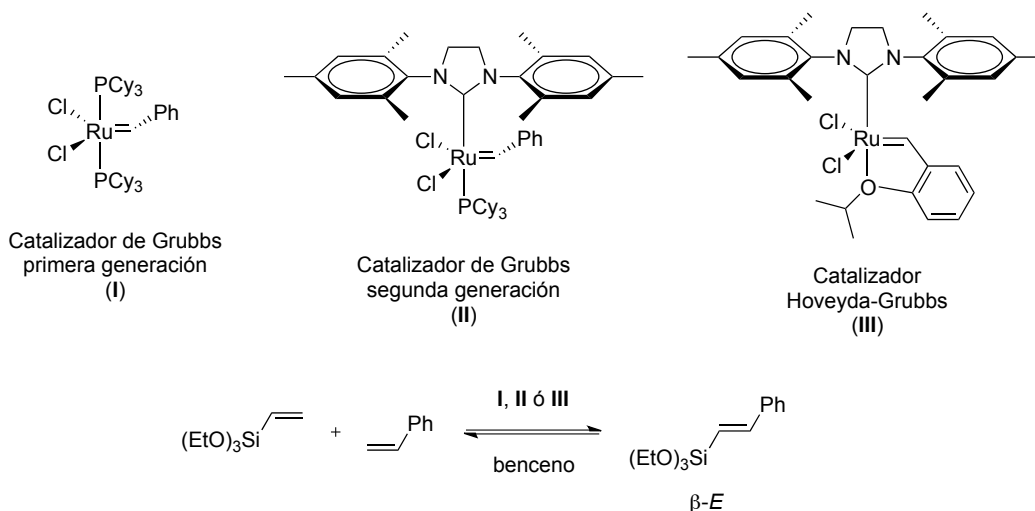
Usando los clásicos catalizadores de metátesis de Grubbs (primera (I) ó segunda generación (II) y de Hoveyda (III)) se han sintetizado vinilsiloxanos,<sup>162a, 190</sup> fenil-,<sup>190d,f-h</sup> fluorofenilsilanos<sup>190f-h</sup> y sililéteres cíclicos.<sup>103a,c,105, 191</sup> La estereoselectividad depende de la estabilidad del producto final, por lo que los productos mayoritarios suelen ser los isómeros β-*E* (Tabla 19).

<sup>188</sup> Itami, K.; Kamei, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14670.

<sup>189</sup> Nishihara, Y.; Saito, D.; Tanemura, K.; Noyori, S.; Takagi, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3546.

<sup>190</sup> a) Pietraszuk, C.; Marciniak, B.; Fischer, H. *Organometallics* **2000**, *19*, 913. b) Pietraszuk, C.; Fischer, H.; Kujawa, M.; Marciniak, B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1175. c) Pietraszuk, C.; Marciniak, B.; Jankowska, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 789. d) Kujawa-Welten, M.; Marciniak, B. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2002**, *190*, 79. e) Kujawa-Welten, M.; Pietraszuk, C.; Marciniak, B. *Organometallics* **2002**, *21*, 840. f) Pietraszuk, C.; Marciniak, B.; Fischer, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7121. g) Pietraszuk, C.; Fischer, H.; Rogalski, S.; Marciniak, B. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5912.

<sup>191</sup> Miller, R.; Maifeld, S.; Lee, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2773.



Catalizador	Rendimiento (%)
I	95
II	95
III	85

Tabla 19. Síntesis de vinilsiloxanos mediante metátesis.

#### 5.2.3.2. REACCIÓN DE HECK

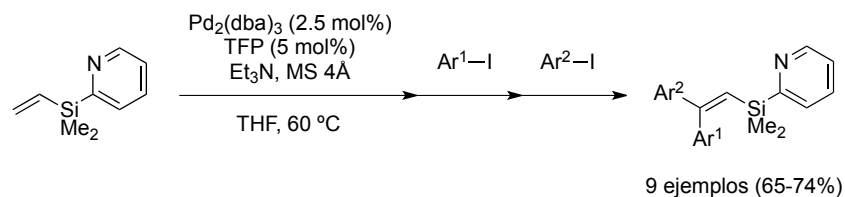
La reacción de Heck catalizada por paladio de vinilsilanos no sustituidos con halogenuros orgánicos permite obtener trietoxi-,<sup>192</sup> fenil-<sup>179, 193</sup> y piridilvinilsilanos<sup>122, 194</sup> disustituídos de geometría *E*.

Yoshida ha empleado dos reacciones de Heck secuenciales en “one-pot” para sintetizar piridilvinilsilanos trisustituídos con buenos rendimientos (Esquema 94).<sup>122c</sup>

<sup>192</sup> Brethon, A.; Moreau, J.; Man, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 495.

<sup>193</sup> a) Voigt, K.; von Zezschwitz, P.; Rosauer, K.; Lansky, A.; Adams, A.; Reiser, O.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1521. b) Hirabayashi, K.; Ando, J.; Kawashima, J.; Nishihara, Y.; Mori, A.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 1409. c) Battace, A.; Zair, T.; Doucet, H.; Santelli, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 3790. d) Lo, M. Y.; Sellinger, A. *Synlett* **2006**, 3009.

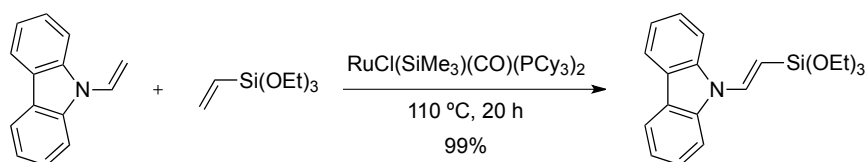
<sup>194</sup> Ilies, L.; Okabe, J.; Yoshikai, N.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2838.



Esquema 94. Síntesis de piridilvinilsilanos trisustituídos mediante una doble reacción de Heck.

### 5.2.3.3. ACOPLAMIENTO SILILATIVO

El acoplamiento sililativo entre vinilsilanos monosustituídos y alquenos, utilizando catalizadores de rutenio,<sup>195</sup> rodio<sup>196</sup> iridio<sup>197</sup> ó cobalto,<sup>198</sup> conduce a los correspondientes alquenilsilanos disustituídos  $\beta$ -E. La reacción transcurre en buenos rendimientos aunque requiere elevadas temperaturas (Esquema 95).<sup>199</sup>



Esquema 95. Acoplamiento sililativo de vinilsilanos catalizado por rutenio.

<sup>195</sup> a) Marciniak, B.; Pietraszuk, C. *Organometallics* **1997**, *16*, 4320. b) Marciniak, B.; Małgorzata, K.; Pietraszuk, C. *Organometallics* **2000**, *19*, 1677. c) Marciniak, B.; Majchrzak, M.; Prukala, W.; Kubicki, M.; Chadyniak, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8550. d) Prukala, W.; Marciniak, B.; Majchrzak, M.; Kubicki, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1107. e) Pawluc, P.; Prukala, W.; Marciniak, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 219. f) Dudziec, B.; Rzonowska, M.; Marciniak, B. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 527.

<sup>196</sup> a) Marciniak, B.; Walczuk-Gusciora, E.; Blazejewska-Chadyniak, P. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2000**, *160*, 165. b) Marciniak, B.; Walczuk-Gusciora, E.; Pietraszuk, C. *Organometallics* **2001**, *20*, 3423.

<sup>197</sup> Marciniak, B.; Kownacki, I.; Kubicki, M. *Organometallics* **2002**, *21*, 3263.

<sup>198</sup> Marciniak, B.; Kownacki, I.; Chadyniak, D. *Inorg. Chem. Commun.* **1999**, *2*, 581.

<sup>199</sup> Revisiones recientes: a) Marciniak, B. *Coordin. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2374. b) Marciniak, B. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 943.

## 5.2.4. A PARTIR DE HALUROS DE ALQUENILO

### 5.2.4.1. ACOPLAMIENTO CRUZADO CON HIDRUROS DE SILICIO

El acoplamiento cruzado de haluros orgánicos con nucleófilo de silicio (disilanos, monohidrosilanos o dihidrosilanos) empleando catalizadores de paladio,<sup>200</sup> rodio<sup>201</sup> ó platino<sup>202</sup> constituye una ruta ampliamente utilizada para la preparación de arilsilanos, sin embargo, existen escasos ejemplos de su aplicación a la síntesis de alquenilsilanos.

Hiyama<sup>203</sup> sintetizó vinyl-y dienilsilanos por acoplamiento de los haluros precursores con hexametildisilano utilizando catálisis de paladio, TASF como promotor y HMPA como disolvente, y Masuda<sup>204</sup> llevó a cabo la sililación de yoduros de alquenilo con hidrosilanos usando Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>•CHCl<sub>3</sub> como catalizador, KOAc como base y NMP como disolvente. En ambos casos la reacción tiene completa retención de configuración del haluro de vinilo de partida.

El acoplamiento cruzado entre haluros de alquenilo y arilsilanos usando catalizadores de paladio o rodio,<sup>200d</sup> está ampliamente recogida en bibliografía. Sin embargo, hay muy pocos ejemplos de la aplicación de este método a la síntesis de vinilsilanos (Tabla 20).

---

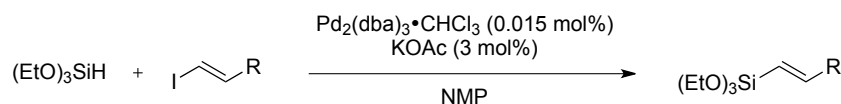
<sup>200</sup> a) Murata, M.; Suzuki, K.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8569. b) Manoso, A.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7449. c) Denmark, S. E.; Kallemeyn, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3483. d) Seganish, W. M.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1137. e) Yamanoi, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9607. f) Murata, M.; Ohara, H.; Oiwa, R.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Synthesis* **2006**, 1771. g) Yamanoi, Y.; Taira, T.; Sato, J.-I.; Nakamura, I.; Nishihara, H. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4543.

<sup>201</sup> a) Murata, M.; Ishikura, M.; Nagata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1843. b) Yamanoi, Y.; Nishihara, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7157. c) Murata, M.; Yamasaki, H.; Ueta, T.; Nagata, M.; Ishikura, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Tetrahedron* **2007**, 63, 4087. d) Yamanoi, Y.; Nishihara, H. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6671.

<sup>202</sup> Hamze, A.; Provot, O.; Alami, M.; Brion, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 931.

<sup>203</sup> Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4715.

<sup>204</sup> Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9255.

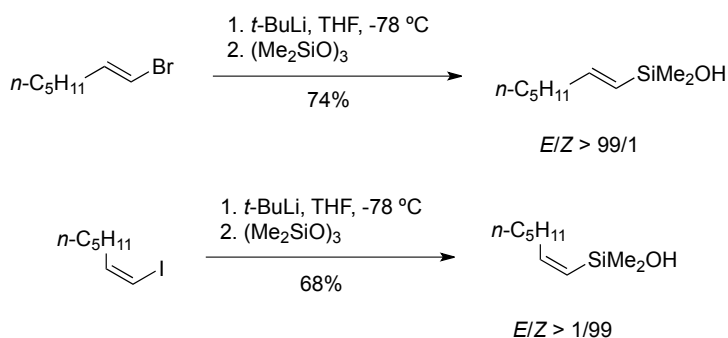


Vinilyoduro	Rendimiento (%)
	72
	74

Tabla 20. Síntesis de vinilsilanos por acoplamiento cruzado entre un yoduro de vinilo y un hidrosilano.

#### 5.2.4.2. METALACIÓN SEGUIDA DE ATRAPADO CON ELECTRÓFILOS DE SILICIO

La metalación de haluros vinílicos (generalmente yoduros o bromuros) con una base fuerte seguida de atrapado del anión generado con un electrófilo de silicio (haluros de silicio o siloxanos cíclicos) es un método clásico para introducir silicio en una molécula orgánica. Se han preparado así fenil-,<sup>182d-e, 205</sup> bencil-,<sup>206</sup> tienil-,<sup>207</sup> hidrosilanos<sup>109, 208</sup> y siloxanos<sup>135c</sup> o vinilsilanoles<sup>90b,93,135,208</sup> (Esquema 96), respectivamente con total retención de configuración.



Esquema 96. Síntesis estereoespecífica de vinilsilanoles mediante metalación del yoduro vinílico precursor y atrapado con hexametildiclotrisiloxano.

<sup>205</sup> a) Soderquist, J. A.; Lee, S. H. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4033. b) Fujita, M.; Yamamoto, A.; Sugimura, T.; Okuyama, T. *Chem. Lett.* **2001**, 806. c) Coelho, P.; Blanco, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2451. d) Lowe, J. T.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1529.

<sup>206</sup> Morrill, C.; Mani, N. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1505.

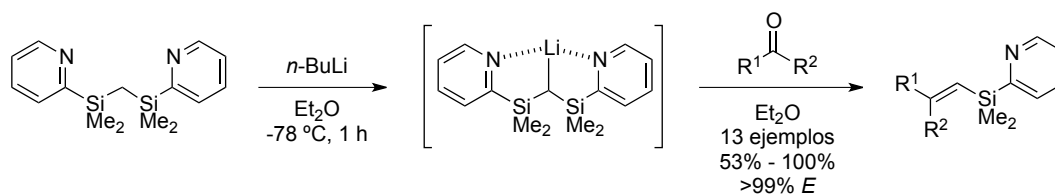
<sup>207</sup> Hoshino, O.; Hirayama, T. *Heterocycles* **1997**, *44*, 509.

<sup>208</sup> a) Hirabayashi, K.; Takahisa, E.; Nishihara, Y.; Mori, A.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2409. b) Denmark, S.; Pan, W. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 98.

## 5.2.5. A PARTIR DE ALDEHIDOS

### 5.2.5.1. REACCIÓN DE PETERSON

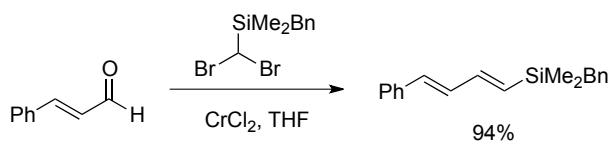
La reacción de compuestos carbonílicos con (2-PyMe<sub>2</sub>Si)<sub>2</sub>CHLi, generado *in situ* por tratamiento de 2,2'-[metilenbis(dimetilsilil)]bis-piridina con *n*-BuLi, conduce a *E*-piridilsilanos en excelentes rendimientos y completa estereoselectividad (Esquema 97).<sup>137b,209</sup>



Esquema 97. Síntesis de piridilvinilsilanos mediante reacción de Peterson.

### 5.2.5.2. REACCIÓN DE TAKAI

La olefinación de aldehídos con dicloruro de cromo y dihalometilsilanos conduce a los *E*-vinilsilanos en buenos rendimientos (Esquema 98).<sup>210</sup>



Esquema 98. Síntesis de (1*E*,3*E*)-bencildienilsilanos mediante reacción de Takai.

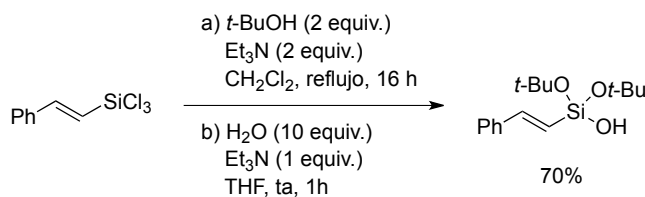
<sup>209</sup> a) Itami, K.; Nokami, T.; Yoshida, J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1299. b) Itami, K.; Nokami, T.; Yoshida, J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 57, 5045. c) Itami, K.; Nokami, T.; Yoshida, J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5045.

<sup>210</sup> Lim, D. S. W.; Anderson, E. A. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4806.

### 5.2.6. A PARTIR DE OTROS VINILSILANOS

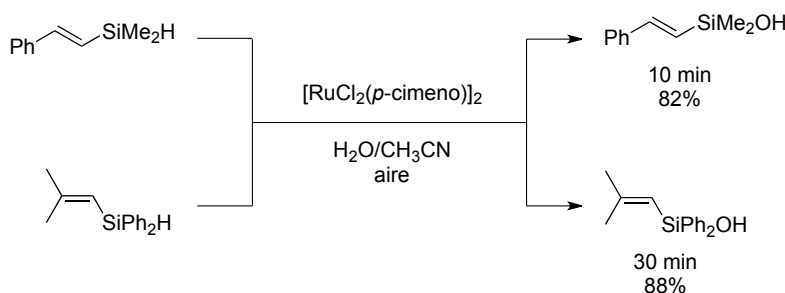
Es posible sintetizar vinilsilanos modificando los sustituyentes de otros vinilsilanos mediante reacciones simples, principalmente hidrólisis, oxidación o reducción:

a) Hidrólisis: Los halosilanos pueden hidrolizarse al ser sometidos a bases en medio acuoso para generar silanoles, por ejemplo Charette<sup>211</sup> sintetizó alquenildi-*tert*-butoxisilanol a partir de tricloroalquenilano empleando *tert*-bunatóxido y agua (Esquema 99).



Esquema 99. Hidrólisis de halosilanos.

b) Oxidación: Puede llevarse a cabo la oxidación de hidruros de silicio gracias al catalizador específico de rutenio  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$  (Esquema 100).<sup>212</sup>



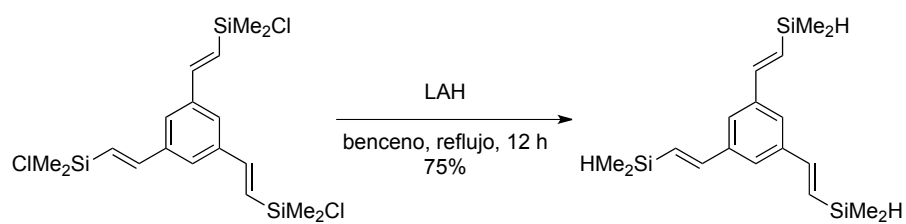
Esquema 100. Oxidación de hidruros de silicio a silanoles.

c) Reducciones: El hidruro de litio y aluminio (LAH) es el reductor más común para transformar halosilanos en hidruros de silicio (Esquema 101).<sup>213</sup>

<sup>211</sup> Beaulieu, L. B.; Delvos, L. B.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1348.

<sup>212</sup> a) Lee, M.; Ko, S.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12011. b) Lee, Y.; Seomoon, D.; Kim, S.; Han, H.; Chang, S.; Lee, P. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1741. c) Denmark, S. E.; Regens, C. S.; Kobayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2774. d) Ishimoto, R.; Kamata, K.; Mizuno, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8900.

<sup>213</sup> Lee, T.; Jung, I.; Song, K. H.; Baik, C.; Kim, S.; Kim, D.; Kang, S. O.; Ko, J. *Organometallics* **2004**, 23, 4184.



Esquema 101. Reducción de clorosilanos con LAH.



## **II. Desarrollo**



## OBJETIVO GENERAL: ORGANOSILANOS EN LA SÍNTESIS ESTEREOCONTROLADA DE RETINOIDES

Como se ha discutido previamente en la Introducción, el estudio de análogos sintéticos de los retinoides naturales ha contribuido a la comprensión de los complejos procesos biológicos en los que estos metabolitos participan (crecimiento, diferenciación celular, respuesta inmune y desarrollo, la respuesta inmune, reproducción, proceso visual en vertebrados, generación de ATP en bacterias halofílicas (*Halobacterium salinarum*), etc y ha permitido el desarrollo de agentes terapéuticos con mayor potencia y menor toxicidad que los retinoides naturales así como de derivados optimizados para aplicaciones tecnológicas específicas.

Sin embargo, la disponibilidad del retinoide deseado se ha visto en ocasiones limitada por la sensibilidad del sistema poliénico a la luz, al oxígeno y a algunos reactivos de uso común y por la dificultad en el control estereoquímico en la formación de los dobles enlaces.

Las estrategias sintéticas basadas en los procedimientos clásicos de olefinación (reacciones de Wittig, Horner-Emmons, Peterson y Julia) funcionan exitosamente en la serie *trans*, pero a menudo conducen a mezclas de isómeros en las series *cis*. Nuevas aproximaciones estereoselectivas, en particular las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición entre nucleófilos organometálicos y electrófilos orgánicos (principalmente las reacciones de Negishi, Suzuki-Miyaura y Stille-Kosugi-Migita) han permitido síntesis estereoespecíficas eficientes tanto de todo-*trans* como de *cis* retinoides y, son hoy en día, la principal ruta para generar estos polienos altamente conjugados.

Sin embargo, incluso estos potentes métodos presentan ciertas desventajas, la mayoría relacionadas con la naturaleza de los organometálicos empleados. Por ejemplo, los organoestannanos pueden llegar a requerir condiciones drásticas para el acoplamiento y la eliminación de los subproductos tóxicos generados puede ser complicada. Por otra parte, algunos ácidos y ésteres borónicos son difíciles de sintetizar y purificar, se degradan si son almacenados (algunos deben ser preparados *in situ*), pueden sufrir protodesborilación en condiciones de acoplamiento y la selectividad *E/Z* en la reacción de acoplamiento puede perderse parcialmente en ciertos casos de baja reactividad. Finalmente, aunque se han descrito síntesis de vitamina A altamente estereoselectivas mediante acoplamiento de Negishi, el uso de compuestos de organocinc en este campo ha sido escaso debido a su sensibilidad a la humedad y al oxígeno. Por tanto, el desarrollo de organometálicos más fáciles de preparar y manejar y menos tóxicos sigue siendo una línea de investigación de gran interés en este campo.

En la última década el empleo de organosilanos en síntesis orgánica ha experimentado un incremento espectacular al tratarse de compuestos estables, fáciles de introducir en sustratos

Objetivo general

orgánicos, resistentes a una gran variedad de transformaciones químicas y de muy baja toxicidad.

Se plantea por tanto, como objetivo central de esta tesis el desarrollo de nuevas rutas para la síntesis de retinoides (tanto naturales como ciertos análogos sintéticos de interés) que empleen organosilanos en sus etapas clave.

El trabajo se divide en tres grandes bloques:

1: El acoplamiento de Hiyama en la síntesis estereocontrolada de retinoides.

2: Síntesis estereocontrolada de retinoides mediante semirreducción de dideshidro retinoides precursores.

3: Síntesis de 11-mono-, 12-mono- y 11,12-dideuteroretinales.

# **1. EL ACOPLAMIENTO DE HIYAMA EN LA SÍNTESIS ESTEREOCONTROLADA DE RETINOIDES**



## 1.1. OBJETIVO

El acoplamiento cruzado catalizado por paladio de organosilanos con electrófilos orgánicos (reacción de Hiyama) se ha convertido en los últimos años en una alternativa viable, e incluso ventajosa, a los acoplamientos clásicos de Suzuki (B) y Stille (Sn) debido a la baja toxicidad y el fácil manejo de los precursores empleados, a la amplia metodología existente para la introducción de unidades de silicio en los sustratos orgánicos y a las condiciones suaves en que transcurre.

La baja reactividad de los organosilanos hacia este tipo de reacciones, debida a la ausencia de un dipolo significativo en el enlace carbono-silicio, ha sido ampliamente superada mediante el empleo de activantes (ión fluoruro, bases de Brønsted) que aumentan la nucleofilia del organosilano formando especies pentavalentes que pueden sufrir la transmetalación. Se han descrito condiciones que permiten llevar a cabo el acoplamiento de un amplio rango de organosilanos, tanto activados por la presencia de heteroátomos (fluorosilanos, silanoles, siloxanos) como de los llamados “*safety-catch*” silanoles o silanoles enmascarados, precursores estables que pueden desprotegerse *in situ* para dar los silanoles correspondientes.

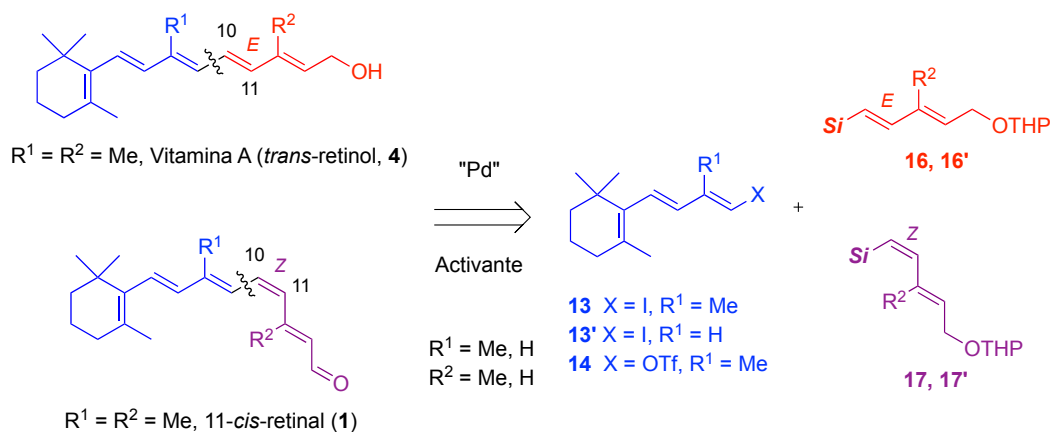
A la vista de estos precedentes se planteó, como primer objetivo de este trabajo de Tesis, el desarrollo de la primera síntesis de retinoides basada en la reacción de Hiyama. En concreto, se abordará la síntesis de vitamina A (*trans*-retinol, **4**) y de 11-*cis*-retinal (cromóforo visual, **1**), así como de sus análogos desmetilados en la cadena poliénica, emulando aproximaciones previas llevadas a cabo por nuestro grupo de investigación que hacían uso de las reacciones de Stille o Suzuki.<sup>60</sup> Se plantea así una estrategia altamente convergente (C14+C6) para construir el enlace sencillo central C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> de la cadena poliénica en la etapa clave (). Como electrófilos “C14” se emplearán los yoduros triénicos **13** y **13'** y de triflato **14**, todos preparados por rutas estándar a partir de β-ionona.

Como fragmentos “C6” se evaluará una amplia gama de (1*E*,3*E*)-dienilsilanos **16-16'** y (1*Z*,3*E*)-dienilsilanos **17-17'**, que van desde silanos activados por oxígeno (etoxisilanos **a** y silanoles **b**) hasta representantes de todas las familias de “*safety-catch*” silanoles descritos hasta la fecha (siletanos **c**, bencilsilanos **d**, hidruros de silicio **e**, alilsilanos **f**, fenilsilanos **g**, bistrifluorometilfenilsilanos **h**, piridilsilanos **i**, tienilsilanos **j** y [2-(hidroximetil)]fenilsilanos **k**. Se ha decidido no incluir en este estudio a los alquilsilanos ni a los halosilanos, debido a la baja reactividad de los primeros<sup>77</sup> y a la inestabilidad y difícil preparación de los segundos.<sup>78</sup>

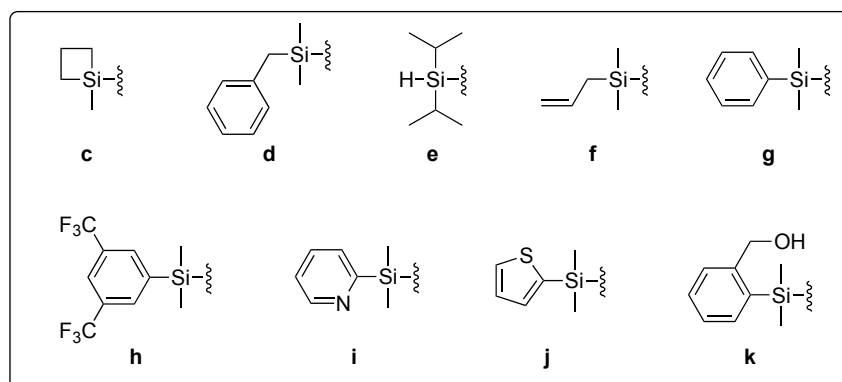
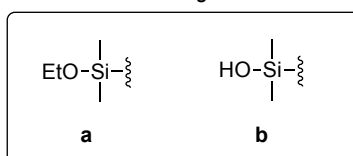
El empleo de fragmentos metilados y desmetilados (R<sup>1</sup> = Me, H y R<sup>2</sup> = Me, H) tanto en el organosilano como en el electrófilo, permitirá evaluar el efecto del impedimento estérico en el

acoplamiento, además de generar una nueva ruta sintética para los retinoides desmetilados en dichas posiciones.

Se espera conseguir una aproximación más robusta y medioambientalmente más benigna que las empleadas actualmente para la preparación de estos polienos altamente conjugados.



*Silanos Oxigenados*



*"Safety-catch" silanols*

Esquema 102. Esquema retrosintético para la síntesis de retinoides mediante acoplamiento de Hiyama.



## 1.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 1.2.1. SÍNTESIS DE LOS FRAGMENTOS ELECTRÓFILOS “C14”

Los yoduros **13** y **13'** y el triflato **14** se sintetizaron a partir de  $\beta$ -ionona comercial (**21**) siguiendo las rutas descritas en el Esquema 103.

Los compuestos **13** y **13'** se prepararon a través de un intermedio común,<sup>214</sup> el dienino **19**, obtenido a su vez a partir de  $\beta$ -ionona (**21**) por tratamiento con LDA a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y atrapado con clorofosfato de etilo para generar el eninol fosfato cinético y nuevo tratamiento con LDA que conduce, mediante eliminación en posición  $\beta$ , a **19** en un rendimiento del 78%.

El yoduro de vinilo **13** se obtuvo a partir de **19** mediante una secuencia de carboaluminación-yodación mientras que **13'** se preparó por hidroboración e intercambio boro-yodo.<sup>214a,215</sup>

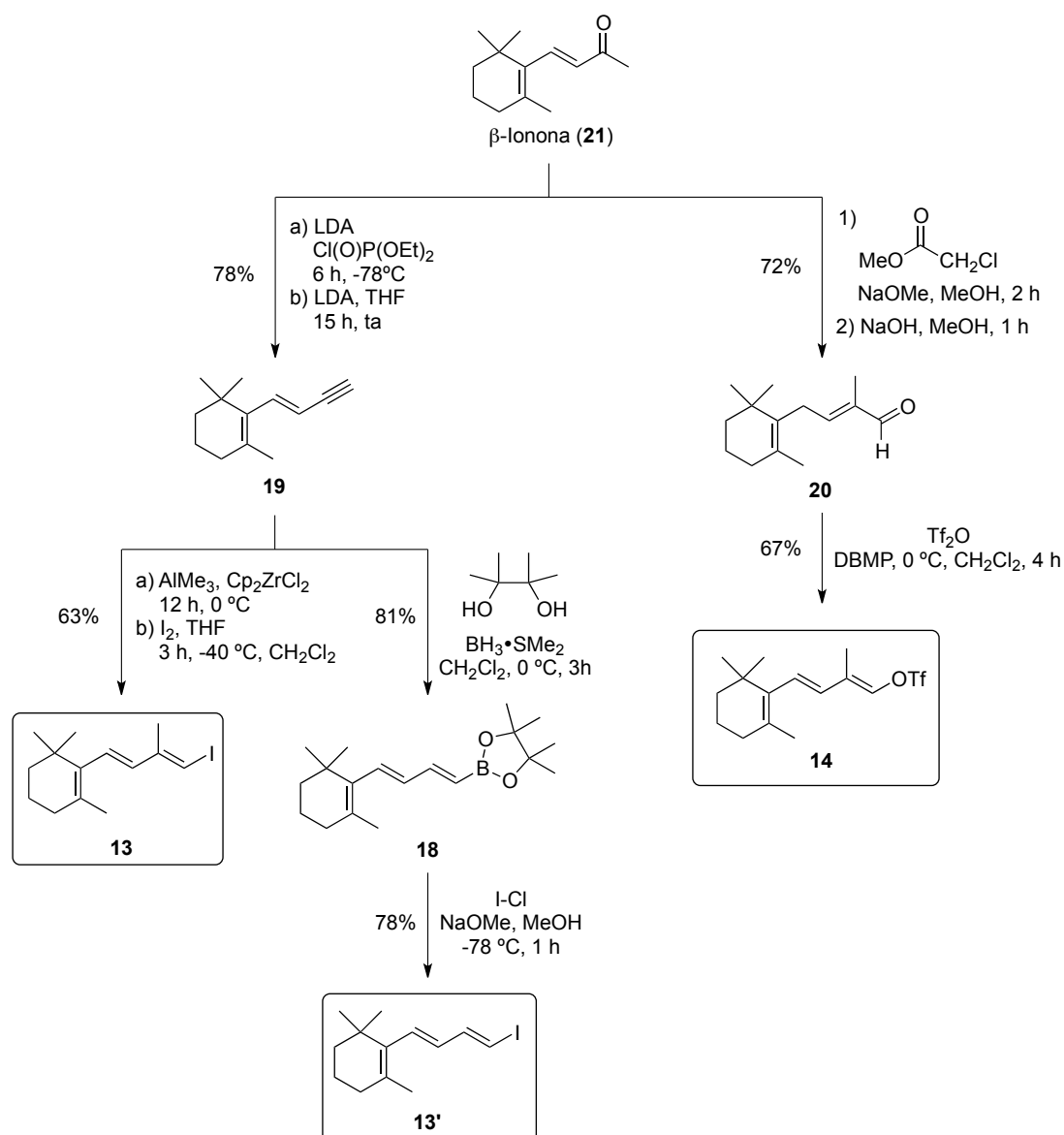
El trieniltriflato se preparó a partir del aldehído **20** ( $\text{Tf}_2\text{O}$ , DBMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) obtenido a su vez por reacción de Darzens de  $\beta$ -ionona (**21**) con cloroacetato de metilo y NaOMe.<sup>41,216</sup>

---

<sup>214</sup> a) Negishi, E.; King, A. O.; Klima, W. L.; Patterson, W.; Silveira, A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2526. b) Negishi, E.; King, A. O.; Tour, J. M. *Org. Synth.* **1985**, *64*, 44.

<sup>215</sup> a) Van Horn, D. E.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252. b) Okukado, N.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2357. c) Negishi, E.; Valente, L. F.; Kobayashi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3298. d) Rand, C. L.; Van Horn, D. E.; Moore, M. W.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4093. e) Negishi, E. *Pure & Appl. Chem.* **1981**, *53*, 2333. f) Yoshida, T.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1276. g) Negishi, E.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4985. h) Negishi, E.; Van Horn, D. E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639.

<sup>216</sup> Sumartis, J. D.; Thommen, R. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 180.



Esquema 103. Síntesis del triflato **14** y de los yoduros triénicos **13** y **13'**.

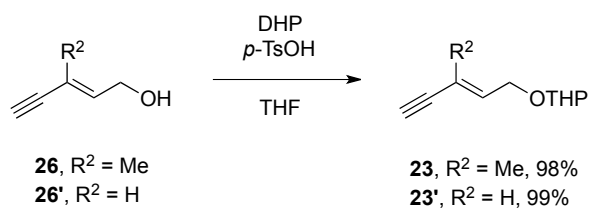
### 1.2.2. SÍNTESIS DE LOS DIENILSILANOS **16**, **16'** y **17**, **17'**.

La síntesis regio- y estereoselectivas de los fragmentos **16**, **16'**, **17** y **17'** se abordaron mediante los cuatro protocolos más ampliamente recogidos en bibliografía para la síntesis de vinilsilanos: hidrosililación de alquinos catalizada por metales de transición (Método A); acoplamiento catalizado por paladio de haluros vinílicos con hidrosilanos (Método B); metalación de haluros vinílicos seguida de atrapado con electrófilos de silicio (Método C); y reducción estereoselectiva de alquínilsilanos (Método D). A continuación se describen detalladamente los resultados obtenidos en cada método.

#### **Método A: Hidrosililación catalizada por metales de transición de los eninos **23** y **23'**.**

Como se ha discutido previamente en la introducción, el control regio- y estereoquímico de la hidrosililación de alquinos depende de múltiples factores como el sistema catalítico empleado (metal y ligandos), los sustituyentes del hidrosilano, parámetros de reacción como el disolvente y la temperatura, o incluso la secuencia de adición de los reactivos. Atendiendo al catalizador, los complejos basados en platino conducen generalmente a los productos termodinámicos,  $\beta$ -(*E*)-alquenilsilanos, mediante una adición tipo *syn*, mientras que la formación selectiva de productos de adición *anti*,  $\beta$ -(*Z*)-alquenilsilanos, puede conseguirse empleando complejos de rodio, iridio y rutenio. Recientemente, se han descrito varias hidrosililaciones estereodivergentes que utilizan catalizadores de rodio y rutenio. Faller<sup>160</sup> encontró que el dímero neutro  $(\text{Cp}^*\text{RhCl})_2$  promovía la hidrosililación *anti* para dar *Z*-vinilsilanos mientras que el complejo dicatiónico  $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{BINAP})](\text{SbF}_6)_2$  conducía a los vinilsilanos *E*. Por otra parte, Ozawa<sup>116,117,118,159</sup> encontró que la hidrosililación conducía a (*E*)-vinilsilanos cuando era catalizada por complejos de rutenio-hidruro  $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ , mientras que obtenía (*Z*)-vinilsilanos con complejos de silil-rutenio  $[\text{Ru}(\text{SiMe}_2\text{Ph})\text{Cl}(\text{CO})(\text{P}i\text{-Pr}_3)_2]$ . Aún más convenientemente, Mori,<sup>161</sup> descubrió que el mismo catalizador de rodio  $[\text{RhI}(\text{PPh}_3)_3]$  podía conducir a (*E*)- ó (*Z*)-alquenilsilanos, con excelentes estereoselectividades, simplemente cambiando el orden de adición de los reactivos y las condiciones de reacción: la adición del alquino a la mezcla de reacción (catalizador e hidrosilano) producía (*Z*)-alquenilsilanos, mientras que el calentamiento a 60 °C de la mezcla de silano, alquino y catalizador conducía a los (*E*)-vinilsilanos.

En nuestra ruta, los compuestos que se someterán a hidrosililación, los eninos **23** y **23'**, se prepararon por protección de los eninos comerciales **26** y **26'** (DHP, *p*-TsOH, THF), en rendimientos prácticamente cuantitativos (Esquema 104).

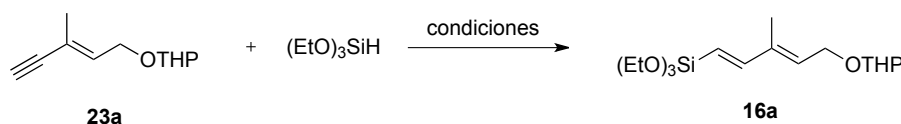


Esquema 104. Síntesis de los eninos precursores **23** y **23'**.

**Hidrosililación *syn*:** Se abordó en primer lugar la hidrosililación *syn* sobre los eninos **23** y **23'** que permitiría obtener los (1*E*,3*E*)-dienilsilanos **16** y **16'**, respectivamente.

Un estudio preliminar de los posibles catalizadores, llevado a cabo para la síntesis del siloxano **16a**, reveló que el complejo de platino  $\text{Pt}(\text{DVDS})\text{-}t\text{-Bu}_3\text{P}$ <sup>85,133</sup> era significativamente más eficiente que los catalizadores convencionales de platino (Tabla 21). Así, la reacción de **23**

y  $(\text{EtO})\text{Me}_2\text{SiH}$  con  $\text{Pt}(\text{DVDS})\text{-}t\text{-Bu}_3\text{P}$  en THF durante 1 h condujo a **16a** en un 92% de rendimiento, mientras que el empleo de  $\text{Cl}_2\text{Pt}(\text{COD})$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  generó **16a** en un modesto 65%. Tampoco el uso de catalizadores de rodio o rutenio consiguió mejorar el resultado: la misma hidrosililación empleando  $\text{RhI}(\text{PPh}_3)_3$  en tolueno a 60 °C transcurrió en un rendimiento del 62%, mientras que con  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  lo hizo en un 48%.

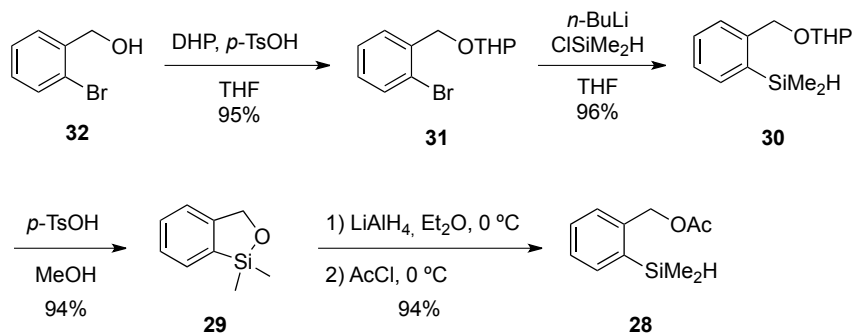


Condiciones	Rendimiento (%)
$\text{Pt}(\text{DVDS})\text{-}t\text{-Bu}_3\text{P}$ , THF	92
$\text{Cl}_2\text{Pt}(\text{COD})$	65
$\text{RhI}(\text{PPh}_3)_3$ , tolueno, 60 °C	62
$\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	48

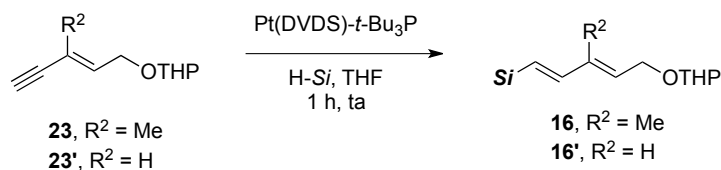
Tabla 21.

Se decidió entonces emplear las condiciones optimizadas para la síntesis de la familia de (1*E*,3*E*)-dienilsilanos **16** y **16'** para los que se disponía de los correspondientes hidrosilanos comerciales (**a**, **d**, **e**, **f**, **g**, **h**, **i** y **j**); así, los siletanos **16c** y **16'c** no pudo abordarse prepararse por este método al no disponer del hidrosilano correspondiente.

La preparación de los [2-(hidroximetil)fenil]dimetilsilanos **16k** y **16'k** requirió la síntesis previa del hidrosilano **28** (Esquema 105).<sup>119</sup> Esta se llevó a cabo a partir del alcohol bromobencílico (**32**) mediante protección como tetrahidropiranyl éter, metalación del bromuro arílico y atrapado con clorodimetilsilano para generar el hidrosilano **30**. La desprotección del grupo OTHP condujo al siloxano cíclico **29**, que se trató con hidruro de litio y aluminio y se acetiló *in situ* con cloruro de acilo, para dar el hidrosilano **28** con el grupo hidroxifenilo protegido como acetato. El cambio de grupo protector en el alcohol se llevó a cabo con vistas su posterior desprotección selectiva en presencia del grupo tetrahidropiranyl éter de los fragmentos **23** y **23'**.

Esquema 105. Síntesis de [2-(acetoximetil)]fenildimetilsilano **28**.

Una vez que se dispuso de todos los hidrosilanos requeridos se procedió a llevar a cabo la reacción de hidrosililación [Pt(DVDS)-*t*-Bu<sub>3</sub>P, HSi, THF] que transcurrió con excelentes rendimientos en todos los casos (Tabla 22), con independencia del hidrosilano empleado y del impedimento estérico en el precursor enínicico. En general todas las reacciones transcurren en 1 h a *ta*, aunque en el caso de los piridilsilanos **16i** y **16'i** se requirió calentamiento a 100 °C en tolueno durante 5 h.

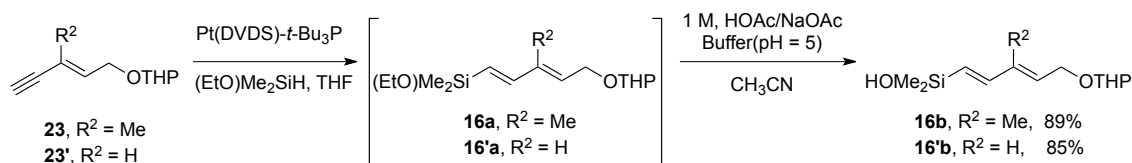


Compuesto	Si	Rendimientos (%)	
		R <sup>2</sup> = Me ( <b>16</b> )	R <sup>2</sup> = H ( <b>16'</b> )
<b>a</b>	(EtO)Me <sub>2</sub> Si	92	85
<b>d</b>	BnMe <sub>2</sub> Si	97	97
<b>e</b>	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> SiH	95	73
<b>f</b>	(Alil)Me <sub>2</sub> Si	85	88
<b>g</b>	PhMe <sub>2</sub> Si	99	95
<b>h</b>	[3,5-(CF <sub>3</sub> )Ph]Me <sub>2</sub> Si	92	83
<b>i*</b>	PyMe <sub>2</sub> Si	98	91
<b>j</b>	ThMe <sub>2</sub> Si	91	92
<b>l</b>	[2-(CH <sub>2</sub> OAc)Ph]Me <sub>2</sub> Si	63	55

\* Tolueno, 100 °C, 5 h

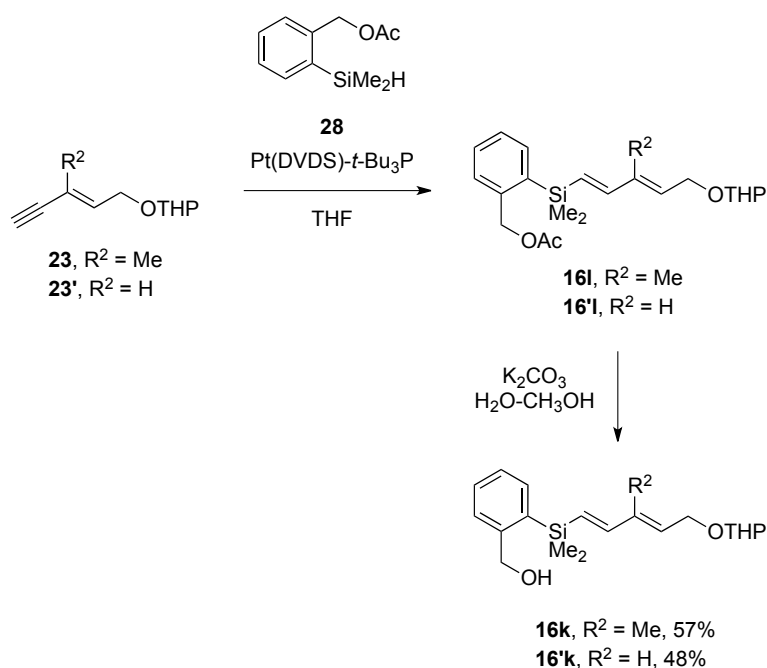
Tabla 22. Síntesis de los dienilsilanos **16** y **16'** mediante hidrosililación *syn* (*Método A*).

Los silanoles **16b** y **16'b** se prepararon por hidrólisis *in-situ* de los siloxanos **16a** y **16'a** (CH<sub>3</sub>CN, 1.0 M HOAc/NaOAc buffer, pH = 5),<sup>200c</sup> obteniéndose rendimientos del 89 y del 85%, respectivamente, para las dos etapas combinadas (Esquema 106).



Esquema 106. Síntesis de los (1*E*,3*E*)dienilsilanoles **16b** y **16'b**.

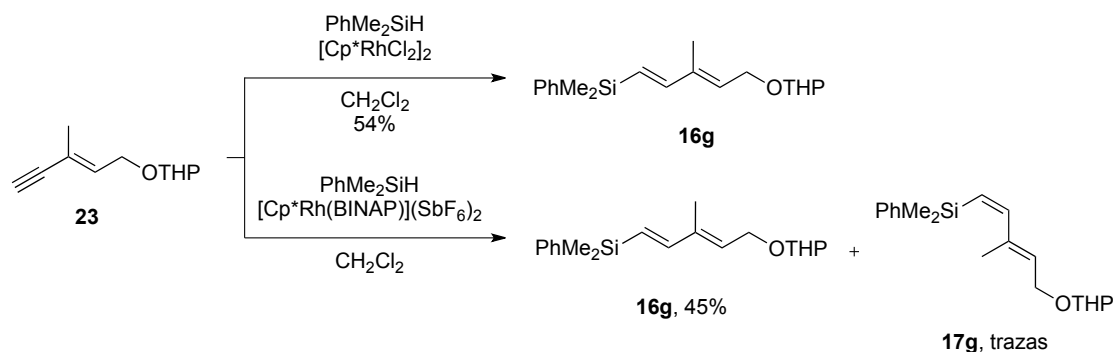
Los [2-(hidroximetil)fenil]silanos **16k** y **16'k** se sintetizaron a partir de los [2-(acetoximetil)fenil]silanos **16l** y **16'l** mediante desprotección en condiciones básicas ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O-CH}_3\text{OH}$ ),<sup>118</sup> obteniéndose rendimientos combinados para las dos etapas del 57 y del 48%, respectivamente (Esquema 107).



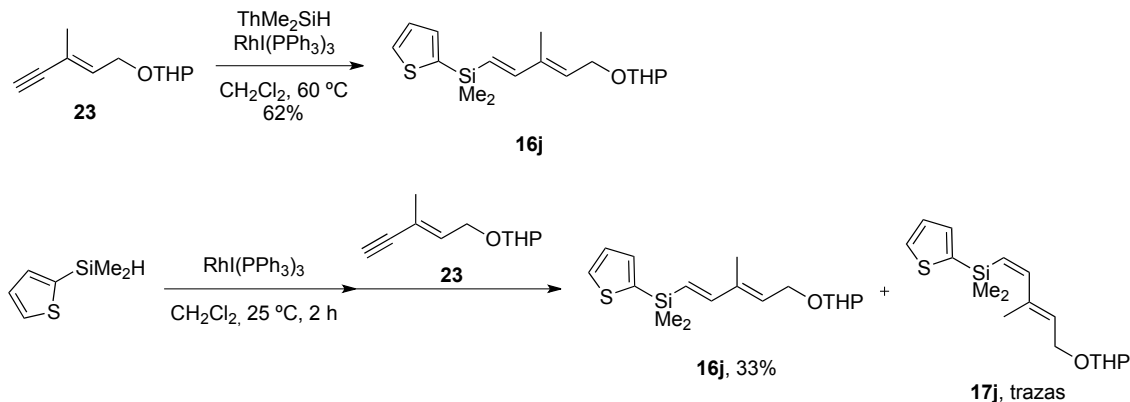
Esquema 107. Síntesis de los [2-(hidroximetil)fenil]silanos **16k** y **16'k**.

**Hidrosililación anti:** Sobre el enino **23** se ensayaron las rutas estereodivergentes descritas por Faller, Mori y Ozawa, todas funcionaron bien para los isómeros (1*E*,3*E*)- pero en ninguno de los casos se obtuvieron los (1*Z*,3*E*)-dienilsilanos **17** y **17'**.

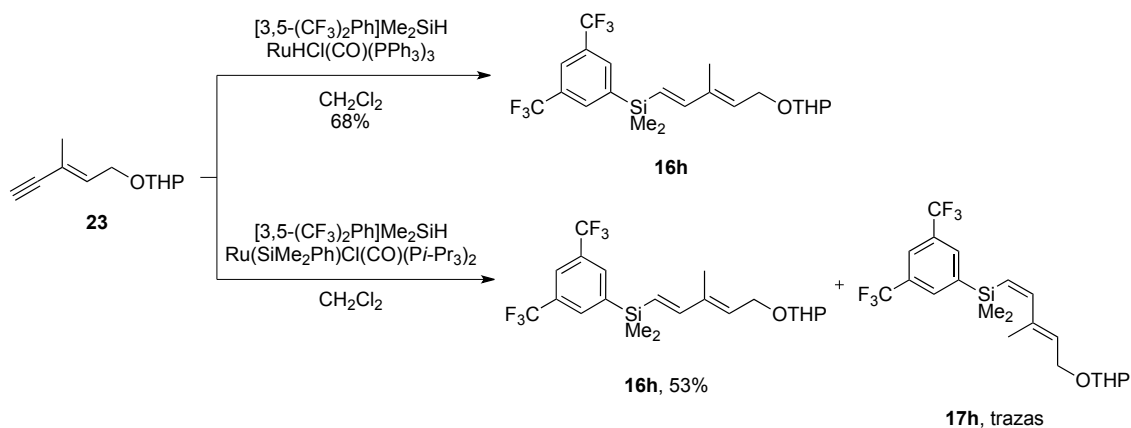
- Hidrosililación estereodivergente de Faller:<sup>160</sup> La reacción de **23** con fenildimetilsilano catalizada por  $(\text{Cp}^*\text{RhCl}_2)_2$  condujo al *trans*-vinilsilano esperado **16g** en un rendimiento modesto (54%). Sin embargo, cuando se empleó el catalizador dicatiónico  $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{BINAP})](\text{SbF}_6)_2$  se obtuvieron únicamente trazas del producto esperado de hidrosililación *anti* **17g** (Esquema 108) siendo de nuevo el producto mayoritario el resultado de adición *syn* **16g** (45%).

Esquema 108. Reacción de **23** en condiciones de hidrosililación estereodivergente de Faller.

- Hidrosililación estereodivergente de Mori:<sup>161</sup> La reacción de **23** con tiofenildimetilsilano siguiendo el protocolo para la hidrosililación *syn* (adición de una mezcla de  $\text{RhI}(\text{PPh}_3)_3$  y tiofenildimetilsilano sobre una disolución de **23** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y calentamiento a  $60^\circ\text{C}$  durante 4 horas) condujo al dieno **16j** (62%), con la esteoquímica esperada (1*E*,3*E*). Sin embargo, cuando se añadió una disolución de catalizador y enino **23** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sobre una disolución de tiofenildimetilsilano en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $25^\circ\text{C}$ , se obtuvieron solo trazas del producto de hidrosililación *anti* esperado **17j**, siendo de nuevo el producto mayoritario el estereoisómero (1*E*,3*E*) **16j** (33%) (Esquema 109).

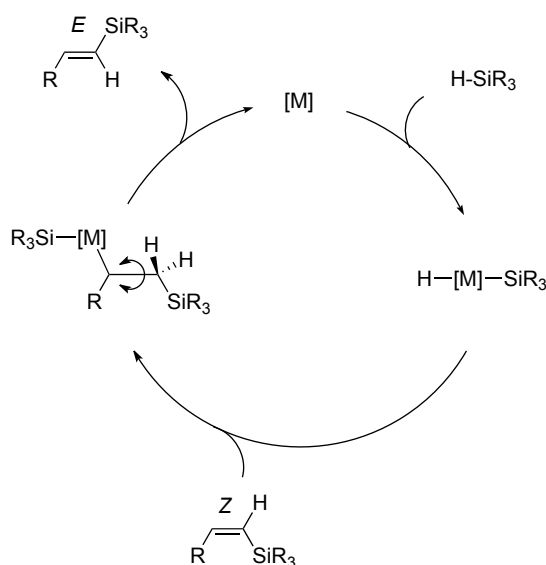
Esquema 109. Reacción de **23** en condiciones de hidrosililación estereodivergente de Mori.

- Hidrosililación estereodivergente de Ozawa:<sup>115-117,159</sup> La reacción de **23** con 3,5-bistrifluorometilfenilsilano, usando  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$  como catalizador condujo al producto esperado **16h** en un 68% de rendimiento, pero de nuevo, el catalizador descrito para la hidrosililación *anti*  $\text{Ru}(\text{SiMe}_2\text{Ph})\text{Cl}(\text{CO})(\text{Pi-Pr}_3)_2$  generó como producto mayoritario el *trans*-vinilsilano **16h** (53%) y solo trazas del *cis* **17h** (Esquema 110).



Esquema 110. Reacción de **23** en condiciones de hidrosililación estereodivergente de Ozawa.

La imposibilidad de acceder a los (1*Z*,3*E*)-dienilsilanos bajo cualquiera de las condiciones de hidrosililación ensayadas se atribuyó a una posible isomerización en el medio de reacción. Mori<sup>161c</sup> ha propuesto que en presencia de hidrosilano y catalizador de rodio o rutenio, el isómero *Z* podría isomerizarse al *E*, más estable termodinámicamente, mediante un mecanismo de inserción de la olefina en el enlace M-H de la especie  $\text{H}-[\text{ML}_n]-\text{SiR}_3$  resultante de la adición oxidante, seguida de giro y  $\beta$ -eliminación (Esquema 111).



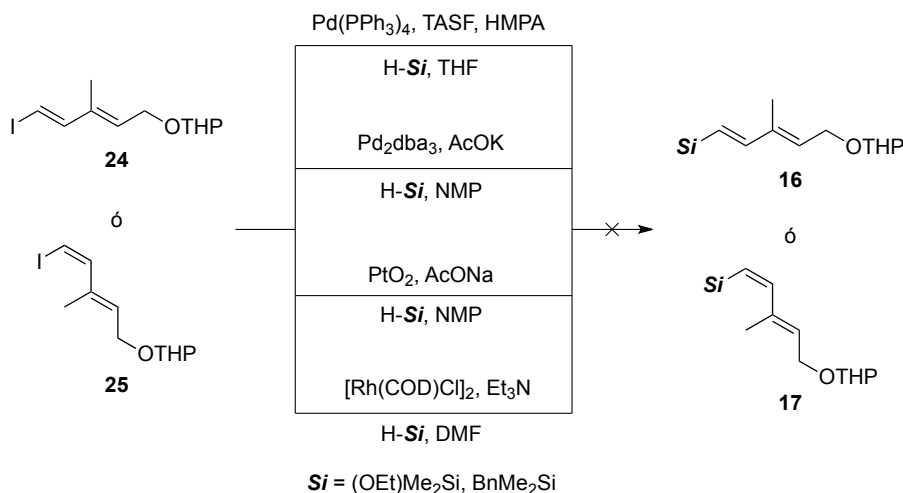
Esquema 111. Posible mecanismo de isomerización de *Z*-vinilsilanos.



**Método B: Acoplamiento catalizado por paladio de los dienil yoduros **24**, **24'**, **25** y **25'** con hidrosilanos.**

Se ensayaron las condiciones de sililación de haluros de alqueno descritas por Hiyama<sup>203</sup> y Masuda<sup>204</sup> con los yoduros de dienilo (1*E*,3*E*) **24** y (1*Z*,3*E*) **25**.<sup>61</sup> Desafortunadamente, ninguno de los dos protocolos permitió acceder a los dienilsilanos **16** y **17** (Esquema 112). Así, mientras que las condiciones de Hiyama [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, TASF, HMPA, HSi, THF] rindieron mezclas completas de productos, bajo las de haluros [Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>•CHCl<sub>3</sub>, KOC, HSi, NMP] se recuperaron los yoduros de partida tanto con (EtO)Me<sub>2</sub>SiH como con BnMe<sub>2</sub>SiH.

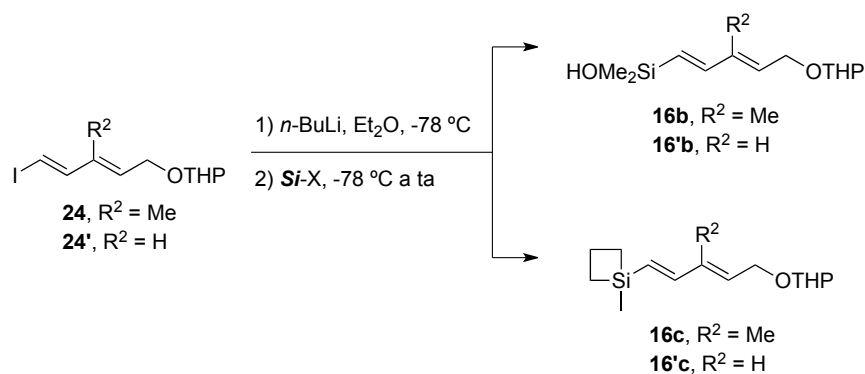
Los mismos resultados fallidos se obtuvieron al aplicar algunas de las condiciones descritas previamente para la sililación de haluros arílicos y que utilizan catálisis de platino [PtO<sub>2</sub>, AcONa, HSi, NMP]<sup>202</sup> ó de rodio [[Rh(COD)Cl]<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, HSi, DMF]<sup>201b</sup> recuperándose también en ambos casos el yoduro de partida (Esquema 112).



Esquema 112. Intentos de sililación de los dienil yoduros **24** y **25**.

**Método C: Intercambio halógeno-litio en los (1*E*,3*E*)-dienil yoduros **24** y **24'** y (1*Z*,3*E*) **25** y **25'** seguido de atrapado con un electrófilo de silicio.**

La metalación de los (1*E*,3*E*)-dienil yoduros **24** y **24'** con *n*-BuLi en éter, seguida del atrapado de los aniones resultantes con hexametildiclotrisiloxano (D<sub>3</sub>) condujo a los silanoles **16b** y **16'b** en buenos rendimientos. De igual modo, se prepararon los siletanos **16c** y **16'c**, respectivamente, por atrapado con clorometilsilaciclobutano (Tabla 23).



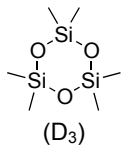
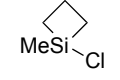
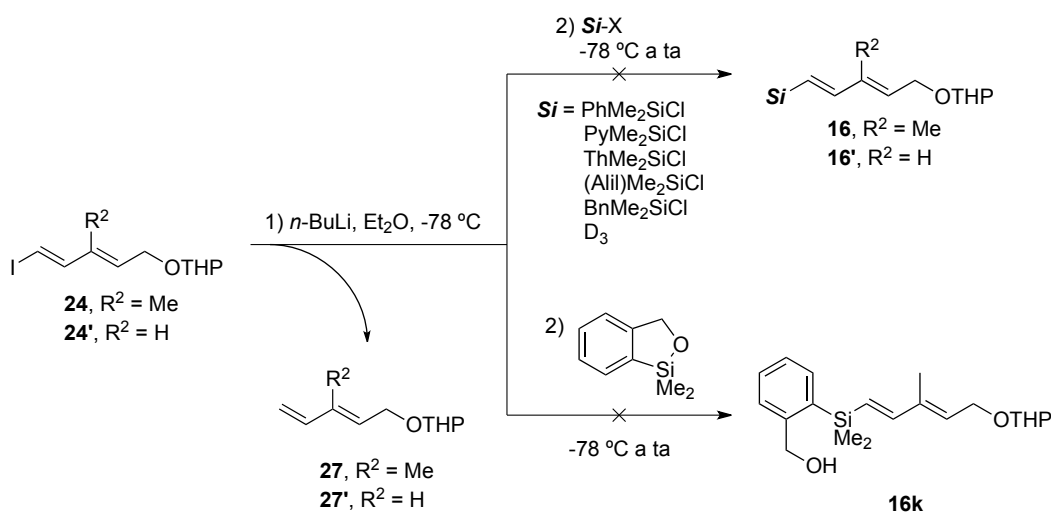
<i>Si</i> -X	Rendimiento (%)	
	R <sup>2</sup> = Me ( <b>16</b> )	R <sup>2</sup> = Me ( <b>16'</b> )
<b>b</b> 	80	74
<b>c</b> 	86	96

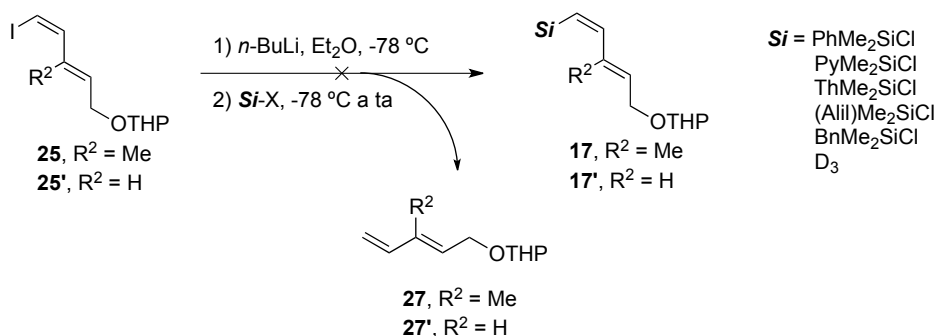
Tabla 23. Síntesis de (1*E*,3*E*)-dienilsilanos **16** y **16'a-b** a partir de los yoduros precursores **24** y **24'** por metalación y atrapado.

Sin embargo, y de forma inesperada, todos los intentos de atrapar el mismo anión vinílico con otros clorosilanos disponibles comercialmente (clorodimetilfenilsilano, clorodimetil-2-piridilsilano, clorodimetil-2-tiofenilsilano, clorodiisopropilsilano, cloroalildimetilsilano y clorobencildimetilsilano) o con el 1,1-dimetil-2-oxa-1-silaindano (**29**) preparado previamente fallaron y no fue posible preparar los vinilsilanos esperados **16** y **16'** (Esquema 113).



Esquema 113. Intentos de metalación de los (1*E*,3*E*)-vinilioduros **24** y **24'**.

Similarmente, fue imposible obtener mediante este método ninguno del (1*Z*,3*E*)-dienilsilano **17** a partir del yoduro precursor **25** (Esquema 114).



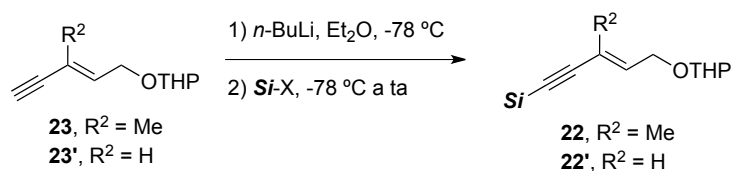
Esquema 114. Intentos de metalación de los (1*Z*,3*E*)-vinilioduros **25** y **25'**.

En todos estos intentos fallidos, el anión vinílico generado fue incapaz de atrapar al electrófilo, obteniéndose como producto final de la reacción el alqueno terminal **27** resultado de la protonación durante la elaboración.

#### **Metodo D: Reducción *cis*-selectiva de los 1-alquínilsilanos **22** y **22'**.**

En vista de la imposibilidad de sintetizar los (1*Z*,3*E*)-dienilsilanos **17** y **17'** mediante un protocolo de una sola etapa, se planteó una síntesis alternativa en dos pasos basada en la reducción *cis*-selectiva de los 1-alquínilsilanos precursores **22** y **22'**.

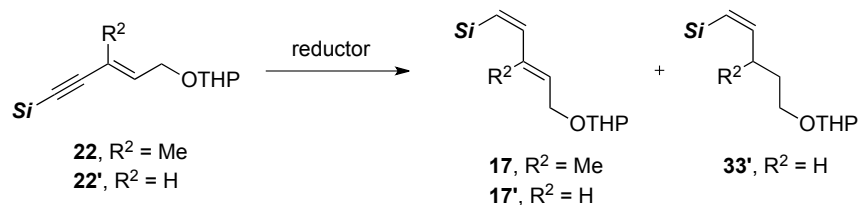
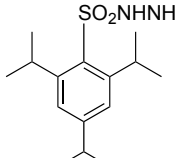
Así, se prepararon los compuestos **22** y **22'c-h** en excelentes rendimientos por metalación por metalación de los eninos **23** y **23'** ( $n\text{-BuLi}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ) y atrapado de los acetiluros con los correspondientes clorosilanos (Tabla 24). La estrategia no pudo aplicarse a la preparación de los tienilsilanos **i**, piridilsilanos **j** y 2-acetoximetilfenilsilanos **k** al no ser comerciales los halosilanos correspondientes. Tampoco pudieron prepararse los etoxidimetilsilanos **a** (ya que aunque en este caso se disponía del cloruro pero el alquínilsilano intermedio **22a** resultó ser muy inestable).



	Si-Cl	Rendimiento (%)	
		R <sup>1</sup> = Me (22)	R <sup>1</sup> = H (22')
c	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> MeSi	90	93
d	BnMe <sub>2</sub> Si	92	87
e	H <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> Si	90	99
f	(Alil)Me <sub>2</sub> Si	87	83
g	PhMe <sub>2</sub> Si	71	83
h	[3,5-(CF <sub>3</sub> )Ph]Me <sub>2</sub> Si	88	96

Tabla 24. Síntesis de los alquinilsilanos **22** y **22'**.

Se procedió a continuación a la reducción de los alquinilsilanos disponibles. Los intentos iniciales se llevaron a cabo sobre la serie desmetilada **22'**, debido al menos coste del alquino de partida en comparación con el metilado (Tabla 25):

Si	H <sub>2</sub> LINDLAR	DIBAL-H	NaHCO <sub>3</sub> , MeOH	Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl <i>In situ</i>	1) Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl THF 2) Pentano
Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Si	-	<b>33'c</b>	Mezcla compleja	-	<b>17c</b> (77%) <b>17'c</b> (68%)
BnMe <sub>2</sub> Si	-	-	<b>33'd</b>	-	<b>17d</b> (76%) <b>17'd</b> (76%)
( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub> SiH	<b>33'e</b>	-	<b>33'e</b>	<b>33'e</b>	<b>17e</b> (58%) <b>17'e</b> (49%)
(Alil)Me <sub>2</sub> Si	-	-	-	-	<b>33'</b>
PhMe <sub>2</sub> Si	<b>33'g</b>	-	<b>33'g</b>	-	<b>17g</b> (50%) <b>17'g</b> (52%)
[3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Ph]Me <sub>2</sub> Si	-	-	<b>33'h + 22'h</b>	-	<b>17h</b> (60%) <b>17'h</b> (52%)

Tabla 25. Reducción de los alquinilsilanos **22** y **22'**.

Se probaron diferentes condiciones (Tabla 25):

- La hidrogenación catalítica ( $H_2$ , Lindlar)<sup>181</sup> de **22'e** ( $Si = i\text{-Pr}_2SiH$ ) y **22'g** ( $Si = Me_2PhSi$ ) condujo a los productos de sobrerreducción **33'e** y **33'g**, respectivamente, tanto en hexano como en THF ó en MeOH.

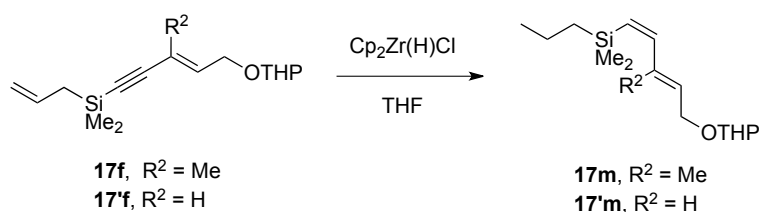
- La reacción de **22'c** ( $Si = Me(CH_2)_2Si$ ) con DIBAL<sup>114,115,182-184</sup> bajo diferentes condiciones (tolueno a ta y 50 °C,  $CH_2Cl_2$  a ta ó THF a ta y 35 °C) condujo igualmente al producto de sobrerreducción (**33'c**).

- La reacción de **22'c-e,g-h** con 2,4,6-tri-isopropilbencenosulfonil hidracina, un precursor capaz de liberar diimida en condiciones básicas débiles,<sup>110</sup> condujo al producto de sobrerreducción **33'** ó mezclas complejas de reacción.

- La reacción de **22'e** ( $Si = i\text{-Pr}_2HSi$ ) con el reactivo de Schwartz ( $Cp_2Zr(H)Cl$ ) generando *in-situ* ( $Cp_2ZrCl_2$  y DIBAL-H,  $CH_2Cl_2$ , t)<sup>217</sup> condujo al producto sobrerreducido **33'e**.

Afortunadamente, cuando se hicieron reaccionar los alquinilsilanos **22** y **22'c-e,g-h** con el reactivo Schwartz recién preparado (mediante reducción de zirconoceno con LAH ( $CH_2Cl_2$  a ta), siguiendo el método descrito por Wailes y Weigold),<sup>218</sup> se obtuvieron los correspondientes vinilsilanos *cis* **17c-e,g-h** y **17'c-e,g-h** en rendimientos de moderados a buenos tanto para la serie desmetilada como metilada (Tabla 25). La reacción transcurre rápidamente ( $Cp_2Zr(H)Cl$ , THF, 30 min), aunque su elaboración con hexano es tediosa debido al coloide formado y conlleva pérdida de producto, lo que puede justificar los menores rendimientos obtenidos en algunos casos.

Los alildienilsilanos **17f** y **17'f** no pudieron ser obtenidos por este método debido a que el grupo alilo del silano se reduce a propilo en estas condiciones (Esquema 115).

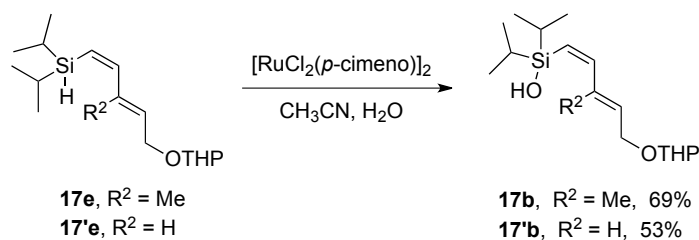


Esquema 115. Intento de reducción de los alilalquinilsilanos **17f** y **17'f**.

<sup>217</sup> Huang, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3675.

<sup>218</sup> Weiles, P. C.; Weigold, H. *J. Organomet. Chem.* **1970**, 24, 405.

Los *cis*-vinilsilanoles **17b** y **17'b** se prepararon posteriormente, a partir de los *cis*-vinilhidrosilanos **17e** y **17'e**, mediante oxidación hidrolítica catalizada por rutenio (Esquema 116).<sup>212</sup>



Esquema 116. Síntesis de los (1*E*,3*E*)-dienilsilanoles Z **17b** y **17'b** mediante oxidación de los hidruros correspondientes.

### Síntesis de los (1*E*,3*E*)-dienilsilanos **16** y **16'** y los (1*Z*,3*E*)-dienilsilanos **17** y **17'**: Resumen y caracterización.

Todos los (1*E*,3*E*)-dienilsilanos se obtuvieron en buenos rendimientos por uno u otro de los métodos ensayados. El Método A permitió preparar todos los dienilsilanos excepto los siletanos **16c** y **16'c**, que fueron obtenidos alternativamente mediante el Método C. Mediante este último método también pudieron prepararse los silanoles **16b** y **16'b**, pero ningún otro electrófilo de silicio fue reactivo bajo estas condiciones. Finalmente, el Método B no condujo a ningún dienilsilano bajo ninguna de las condiciones probadas.

Respecto a los (1*Z*,3*E*)-dienilsilanos, la utilización del Método D, una ruta en dos pasos que implica la preparación del alquínilsilano y su reducción, permitió obtener los siletanos **17c** y **17'c**, los bencilsilanos **17d** y **17'd**, los hidrosilanos **17e** y **17'e** y los arilsilanos **17g,h** y **17'g,h**. La síntesis de los silanos restantes no fue posible debido a problemas bien a la etapa de formación del alquínilsilano o en la subsiguiente etapa de reducción.

La estereoquímica de los dobles enlaces en las dos familias isoméricas fue determinada inequívocamente por las constantes de acoplamiento (*J*) del espectro de <sup>1</sup>H RMN: valores en torno a 13-15 Hz para el doble enlace de los isómeros β-(*Z*) y en el rango 18-20 Hz para los β-(*E*).<sup>160</sup>

Aunque todos los dienilsilanos sintetizados fueron compuestos estables y resistentes a la purificación por cromatografía, y pudieron ser manejados sin ningún problema, se mantuvo la precaución de almacenarlos bajo atmósfera inerte a bajas temperaturas (-20 °C) para garantizar su conservación en el tiempo.

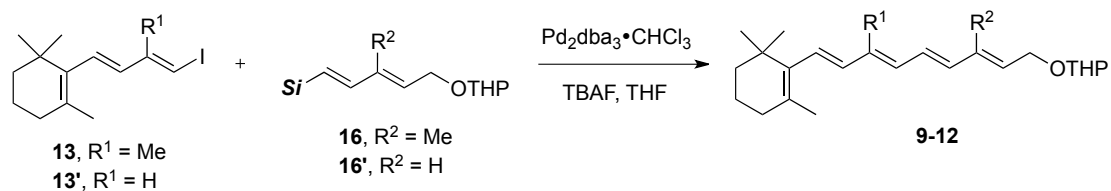
### 1.2.3. SÍNTESIS DE LOS *TRANS*- Y LOS 11-*CIS*-RETINIL ÉTERES 5-12 POR ACOPLAMIENTO DE HIYAMA.

Una vez conseguido el acceso estereocontrolado a los (1*E*,3*E*)-dienilsilanos **16a-k** y **16'a-k** y a los (1*Z*,3*E*)-dienilsilanos **17b-h** y **17'b-h**, se abordaron sus reacciones de acoplamiento cruzado con los yoduros **13**, **13'** y con el triflato **14**.

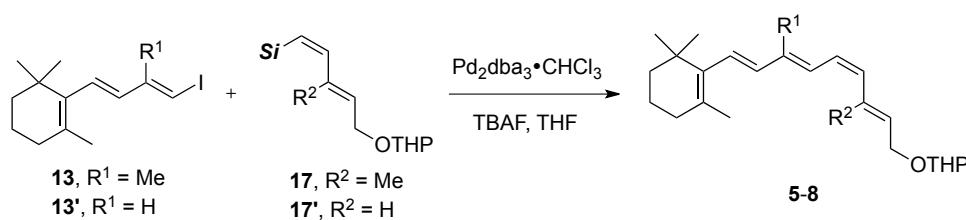
Los experimentos iniciales se llevaron a cabo con los yoduros, en condiciones estándar, empleando ión fluoruro como activante.<sup>162c</sup> Así, el procedimiento general consistió en la adición de TBAF (1.0 M en THF, 2-3 equiv.) sobre una disolución del dienilsilano (1.5-2.5 equiv.) en THF y agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se adicionó, de forma secuencial, una disolución del yoduro y el catalizador Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>•CHCl<sub>3</sub> (5x10<sup>-2</sup>-0.1 equiv.) en THF y se agitó la mezcla durante 1-4 h. En todos los casos se obtuvieron los retinil éteres como isómeros puros y en rendimientos de buenos a excelentes, sin que se observase influencia del impedimento estérico ni en el electrófilo ni en el silano. En la Tabla 26 (*trans*-retinil éteres **9-12**) y en la Tabla 27 (11-*cis*-retinil éteres **5-8**) se resumen los rendimientos obtenidos.

En general, los acoplamientos de los (1*E*,3*E*)-dienilsilanos **16** y **16'** transcurrieron en rendimientos excelentes (80-90%), mientras que para los (1*Z*,3*E*)-dienilsilanos **17** y **17'** los rendimientos fueron un poco más bajos (70-85%), probablemente debido a la menor estabilidad de los 11-*cis*-retinil éteres obtenidos. Cabe destacar, de entre todos los tipos de silanos ensayados, la limpieza y la rapidez con que transcurren las reacciones de acoplamiento de los bencilsilanos, lo que unido al relativamente bajo coste de su preparación, los lleva a perfilarse como el silano de referencia a la hora de abordar esta Hiyama.

Se probaron también acoplamientos de los dienilsilanoles en condiciones de activación libres de fluoruro, que permitirían obviar los inconvenientes asociados a éste (elevado coste de fuentes solubles en disolventes orgánicos, su naturaleza corrosiva, la incompatibilidad con otros grupos protectores de silicio, etc...). Sin embargo, en ningún caso se mejoró el rendimiento obtenido usando TBAF. Así, cuando el acoplamiento de **13** y **16b** se llevó a cabo usando TMSOK como activante (Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, TMSOK, dioxano, 3 h)<sup>87,94,100</sup> se obtuvo **12** en un 74% de rendimiento, mientras que cuando se empleó Ag<sub>2</sub>O como activante [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Ag<sub>2</sub>O, 50 °C, 12 h]<sup>88,89</sup> el rendimiento fue incluso inferior (61%) (Tabla 26).



		Rendimientos (%)			
<i>Si</i>		$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ (9)	$\text{R}^1 = \text{H, R}^2 = \text{Me}$ (10)	$\text{R}^1 = \text{Me, R}^2 = \text{H}$ (11)	$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ (12)
<b>a</b>	(EtO)Me <sub>2</sub> Si	86	86	85	86
<b>b</b>	(OH)Me <sub>2</sub> Si	88	72	89	89
		-	-	-	61*
		-	-	-	74**
<b>c</b>	Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Si	88	73	83	85
<b>d</b>	BnMe <sub>2</sub> Si	79	73	80	77
<b>e</b>	( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub> HSi	79	90	84	85
<b>f</b>	(Alil)Me <sub>2</sub> Si	82	79	93	82
<b>g</b>	PhMe <sub>2</sub> Si	-	-	-	-
<b>h</b>	[3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Ph]Me <sub>2</sub> Si	94	90	95	85
<b>i</b>	PyMe <sub>2</sub> Si	84	93	75	80
<b>j</b>	ThMe <sub>2</sub> Si	88	79	83	80
<b>k</b>	[2-(CH <sub>2</sub> OH)Ph]Me <sub>2</sub> Si	-	-	70	-

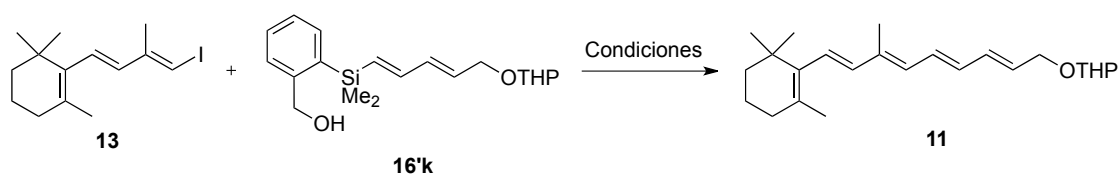
\*Activación bajo Ag<sub>2</sub>O [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 50 °C, 12 h].\*\*Activación mediante TMSOK [Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, dioxano, 3 h].Tabla 26. Síntesis de los *trans*-retinil éteres **9-12** mediante acoplamiento de Hiyama.

		Rendimientos (%)			
<i>Si</i>		$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ (5)	$\text{R}^1 = \text{H, R}^2 = \text{Me}$ (6)	$\text{R}^1 = \text{Me, R}^2 = \text{H}$ (7)	$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ (8)
<b>b</b>	(OH)Me <sub>2</sub> Si	82	79	77	71
<b>c</b>	Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Si	79	76	78	85
<b>d</b>	BnMe <sub>2</sub> Si	70	76	76	78
<b>e</b>	( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub> HSi	71	73	82	73
<b>g</b>	PhMe <sub>2</sub> Si	-	-	-	-
<b>h</b>	[3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Ph]Me <sub>2</sub> Si	71	79	81	74

Tabla 27. Síntesis de los 11-*cis*-retinil éteres **5-8** mediante acoplamiento de Hiyama.



El acoplamiento de los [2-(hidroximetil)fenil]dienilsilanos **16** y **16'k** mereció un estudio detallado. Como se ha discutido previamente, estos silanos pueden ser activados intramolecularmente por bases débiles, lo que permitiría llevar a cabo su acoplamiento en condiciones muy suaves. Sin embargo en nuestro caso, la reacción del yoduro triénico **13** con **16'k** usando  $K_2CO_3$  ó  $CsCO_3$  y varios catalizadores de paladio (Tabla 28) no tuvo lugar, recuperándose en todos los casos los productos de partida. El empleo de TMSOK (**13**, **16'k**, **34**,  $PdCl_2$ , THF) dió lugar al acoplamiento pero en un bajo rendimiento (35%) que no mejoró logrado mediante activación con TBAF (70%).



Condiciones	Rendimiento (%)
$K_2CO_3$ , (2-furil) $_3P$ , $PdO_2$ , DMSO	Producto de Partida
$K_2CO_3$ , Fosfina <b>34</b> , $PdCl_2$ , DMSO	Producto de Partida
$K_2CO_3$ , Fosfina <b>34</b> , $Pd_2dba_3 \cdot CHCl_3$ , THF:H $_2$ O	Producto de Partida
$K_2CO_3$ , Fosfina <b>34</b> , $Pd_2dba_2 \cdot CHCl_3$ , THF:H $_2$ O	Producto de Partida
$CsCO_3$ , Fosfina <b>34</b> , $PdCl_2$ , THF	Producto de Partida
TMSOK, Fosfina <b>34</b> , $PdCl_2$ , THF	35
TBAF, $Pd_2dba_3 \cdot CHCl_3$ , THF	70

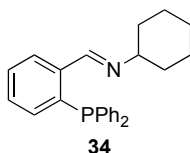
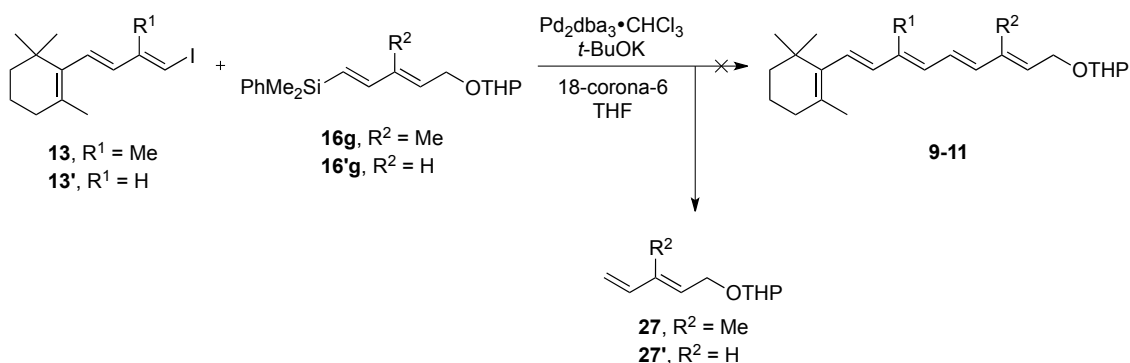


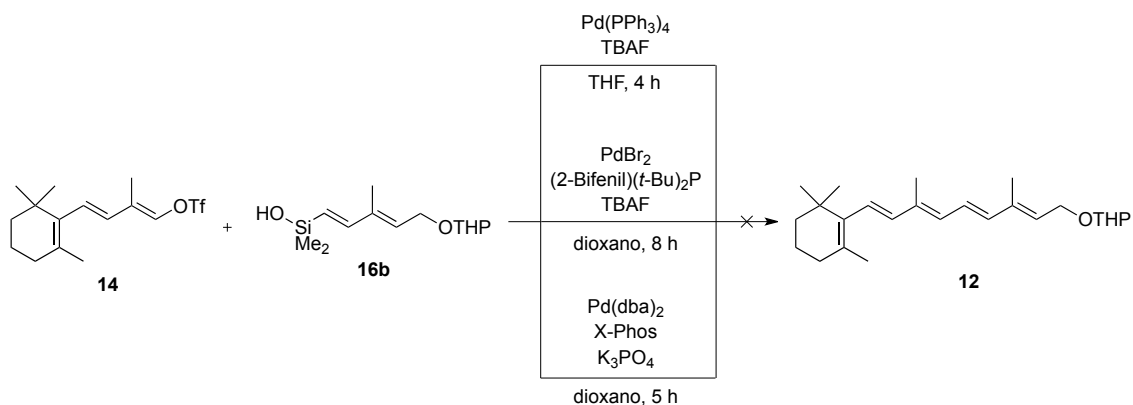
Tabla 28. Intentos de acoplamiento del [2-(hidroximetil)fenil]dienilsilano **16'k**.

Como se discutió en la introducción (pag. 61), el acoplamiento de los fenilvinilsilanos **16g** y **16'g** con los yoduros triénicos **13** y **13'** requirió el empleo de una base fuerte ( $Pd_2dba_3 \cdot CHCl_3$ , *t*-BuOK, éter 18-corona-6, THF)<sup>113</sup> pero no condujo a los productos de acoplamiento sino a los eninos **27** y **27'** resultantes de una protodesililación del fenilsilano (Esquema 117). El uso de TMSOK<sup>114</sup> no dio acoplamiento, recuperándose los productos de partida.



Esquema 117. Intento de acoplamiento de los fenildimetildietnilsilanos **16g** y **16'g**.

Se procedió a continuación a llevar a cabo los acoplamientos de Hiyama usando como electrófilo el triflato **14**. Se abordó inicialmente la reacción con el (1*E*,3*E*)-dienilsilanol **16** usando ión fluoruro como activante [TBAF, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, THF],\*<sup>a</sup> ó [TBAF, PdBr<sub>2</sub>, (2-bifenil)(*t*-Bu)<sub>2</sub>P, dioxano]<sup>92</sup> no condujo al retinoide esperado **12**, sino descomposición y recuperación del triflato de partida (Esquema 118). Estas últimas condiciones fueron también ensayadas con el etoxisilano **16a** y el silaciclobutano **16c** con los mismos resultados fallidos. Se probaron finalmente condiciones descritas recientemente que emplean una base de Brønsted ligeramente soluble [Pd(dba)<sub>2</sub>, X-Phos, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, dioxano]<sup>219</sup> como activante, pero la reacción con **16b** condujo a los mismos resultados anteriores.

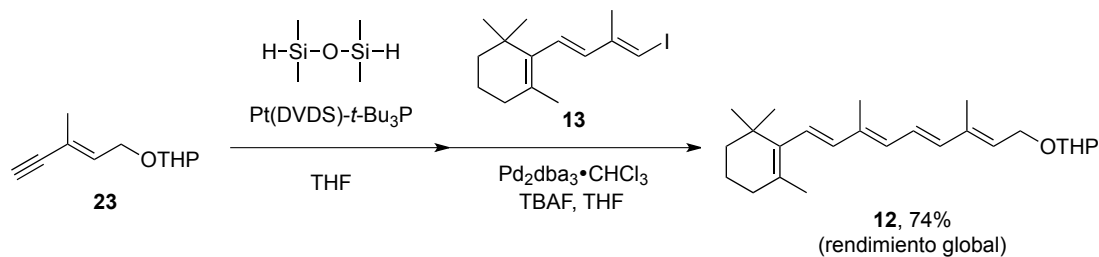


Esquema 118. Intentos de acoplamiento de Hiyama del triflato **14**.

Finalmente, aplicando las condiciones descritas por Denmark<sup>85</sup> se llevó a cabo la síntesis del retinil éter **12**, precursor de vitamina A en un solo paso a partir del enino **23** (Esquema 119). Así, la hidrosililación del enino **23** [tetrametildisiloxano, Pt(DVDS)-*t*-Bu<sub>3</sub>P, THF] seguida del

<sup>219</sup> Denmark, S. E.; Regens, C. S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2165.

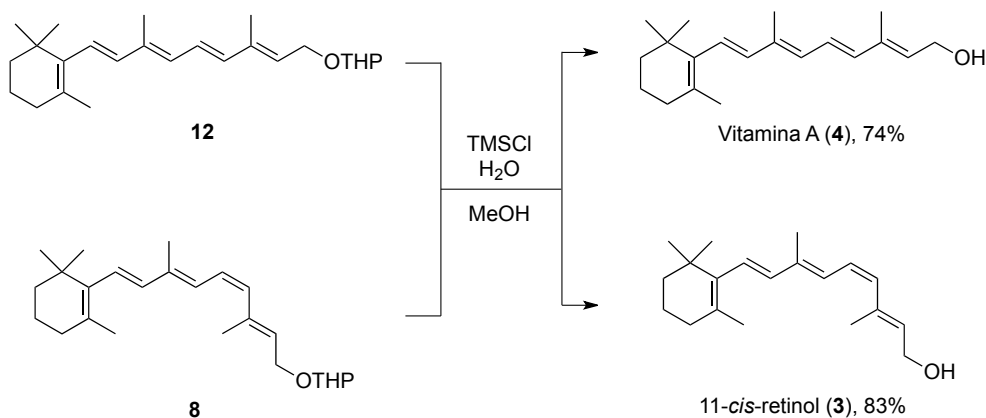
acoplamiento *in situ* del dienilsilano generado con el yoduro triénico **13** [ $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ , TBAF, THF] condujo al retinil éter **12** en un excelente rendimiento global del 74%.



Esquema 119. Síntesis del tetrahidropiranilretinil éter **12** en “one-pot” (hidrosililación + Hiyama).

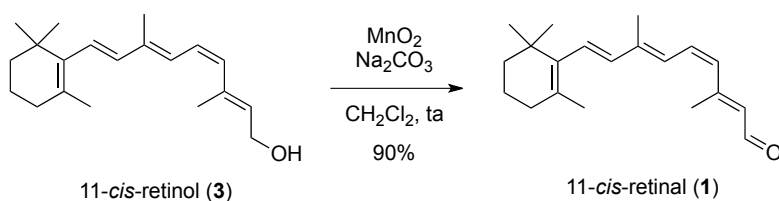
#### 1.2.4. SÍNTESIS DE *TRANS*-RETINOL (**4**) Y 11-*CIS*-RETINAL (**1**)

Los *trans*- y 11-*cis*-tetrahidropiranilretinil éteres **12** y **8** se desprotegeron en condiciones ácidas suaves [ $\text{TMSCl}$  (0.1 equiv.),  $\text{H}_2\text{O}$  (3 equiv.),  $\text{MeOH}$ , ta, 30 min] para obtener *trans*-retinol (Vitamina A, **4**) y 11-*cis*-retinol (**3**) en excelentes rendimientos (74 y 83%, respectivamente) (Esquema 120).



Esquema 120. Desprotección de los retinil éteres **8** y **12**.

Finalmente, la oxidación suave de **3** [ $\text{MnO}_4$  (4 equiv.),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4 equiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 10 min.] condujo a 11-*cis*-retinal (**1**) en excelente rendimiento (90%) (Esquema 121).



Esquema 121. Oxidación de 11-*cis*-retinol (**3**).

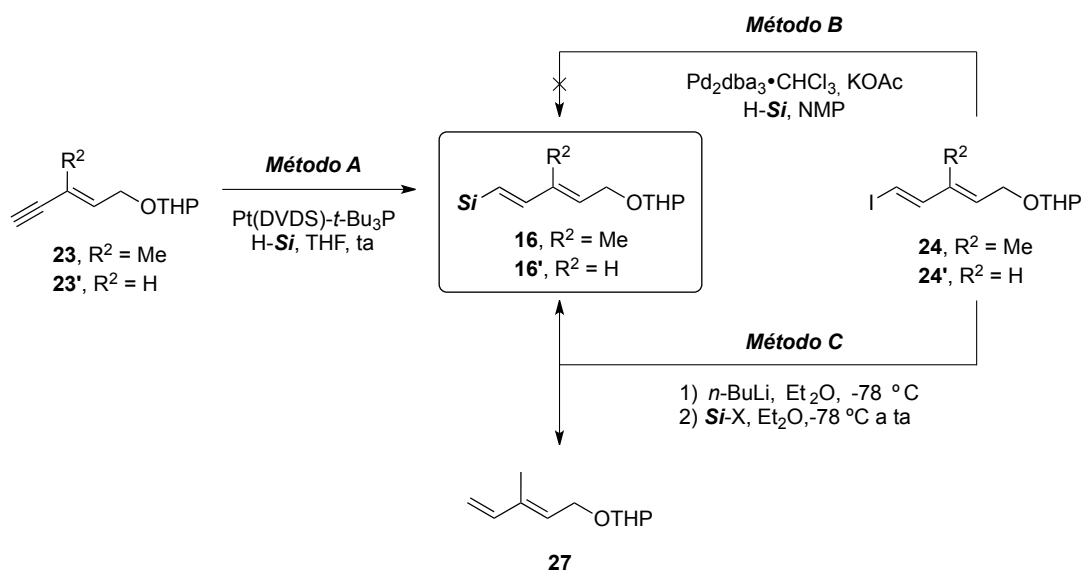
### 1.3. CONCLUSIONES

Se ha aplicado por primera vez la reacción de Hiyama a la síntesis de retinoides, en concreto a la de los metabolitos naturales 11-*cis*-retinal (**1**) y *trans*-retinol (**4**). Para ambos compuestos se empleó una ruta altamente convergente “C14+C6”, ya utilizada en nuestro grupo en aproximaciones previas a retinoides que empleaban reacciones de Suzuki o de Stille, en la que la etapa clave consistió en la formación del enlace sencillo central C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> de la cadena poliénica mediante acoplamientos cruzados catalizados por Pd de yoduros de trienilo derivados de  $\beta$ -ionona con (1*E*,3*E*)- ó (1*Z*,3*E*)-dienilsilanos.

Se han evaluado en este estudio once familias de organosilanos: dos tipos de silanos oxigenados (siloxanos y silanoles) y nueve tipos de “*safety catch*” silanoles o silanoles enmascarados (siletanos, bencilsilanos, hidrosilanos, alilsilanos, fenilsilanos, [3,5-(bistrifluoro)fenil]silanos, 2-piridilsilanos, 2-tienilsilanos y [2-(hidroximetil)fenil]silanos).

Las síntesis estereoselectivas de los dienilsilanos (1*E*,3*E*) y (1*E*,3*Z*) (**16a-k**, **16'a-k** y **17b-e,g-h**, **17'b-e,g-h**, respectivamente) se abordaron mediante cuatro métodos bien referenciados en bibliografía, que partían de precursores alquino (**23** y **23'**) ó yoduro (**24** y **24'**) (Tabla 29): hidrosililación de alquinos catalizada por metales de transición (*Método A*); acoplamiento de yoduros vinílicos con hidrosilanos catalizado por paladio (*Método B*); metalación de yoduros vinílicos y atrapado con electrófilos de silicio (*Método C*), y reducción *cis*-estereoselectiva de alquinilsilanos intermedios (**22** y **22'**) (*Método D*).

Para la síntesis de los (1*E*,3*E*)-dienilsilanos el método más eficaz fue la hidrosililación catalizada por platino (*Método A*), que permitió acceder a todos los silanos requeridos excepto al siletano, al no estar disponible comercialmente el hidrosilano correspondiente. La sililación de los yoduros precursores catalizada por paladio (*Método B*) no condujo en ningún caso a los productos deseados, obteniéndose siempre mezclas complejas de reacción. La metalación del yoduro precursor seguida de atrapado con el electrófilo de silicio correspondiente (*Método C*) permitió acceder únicamente a los dienil silanos **16b-16'b** y **16c-16'c**, obteniéndose en los demás casos el alqueno terminal **27** como producto mayoritario (Tabla 29).



Método A	Método C	Si-H	Si-X	Rendimiento (%)	
				R <sup>2</sup> = Me	R <sup>2</sup> = H
<b>a</b>	-	(OEt)Me <sub>2</sub> SiH	-	<b>16a</b> (92)	<b>16'a</b> (85)
<b>b*</b>	-	(OEt)Me <sub>2</sub> SiH	-	<b>16b</b> (89)	<b>16'b</b> (85)
-	<b>b</b>	-	D <sub>3</sub>	<b>16b</b> (80)	<b>16'b</b> (74)
-	<b>c</b>	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> MeSi-Cl	<b>16c</b> (86)	<b>16'c</b> (96)
<b>d</b>	-	BnMe <sub>2</sub> SiH	-	<b>16d</b> (97)	<b>16'd</b> (97)
<b>e</b>	-	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> SiH <sub>2</sub>	-	<b>16e</b> (95)	<b>16'e</b> (73)
<b>f</b>	-	(Alil)Me <sub>2</sub> SiH	-	<b>16f</b> (85)	<b>16'f</b> (88)
<b>g</b>	-	PhMe <sub>2</sub> SiH	-	<b>16g</b> (99)	<b>16'g</b> (95)
<b>h</b>	-	[3,5-(CF <sub>3</sub> )Ph]Me <sub>2</sub> SiH	-	<b>16h</b> (92)	<b>16'h</b> (93)
<b>i**</b>	-	PyMe <sub>2</sub> SiH	-	<b>16i</b> (98)	<b>16'i</b> (91)
<b>j</b>	-	ThMe <sub>2</sub> SiH	-	<b>16j</b> (91)	<b>16'j</b> (92)
<b>k***</b>	-	[2-(CH <sub>2</sub> OAc)Ph]Me <sub>2</sub> SiH	-	<b>16k</b> (57)	<b>16'k</b> (48)

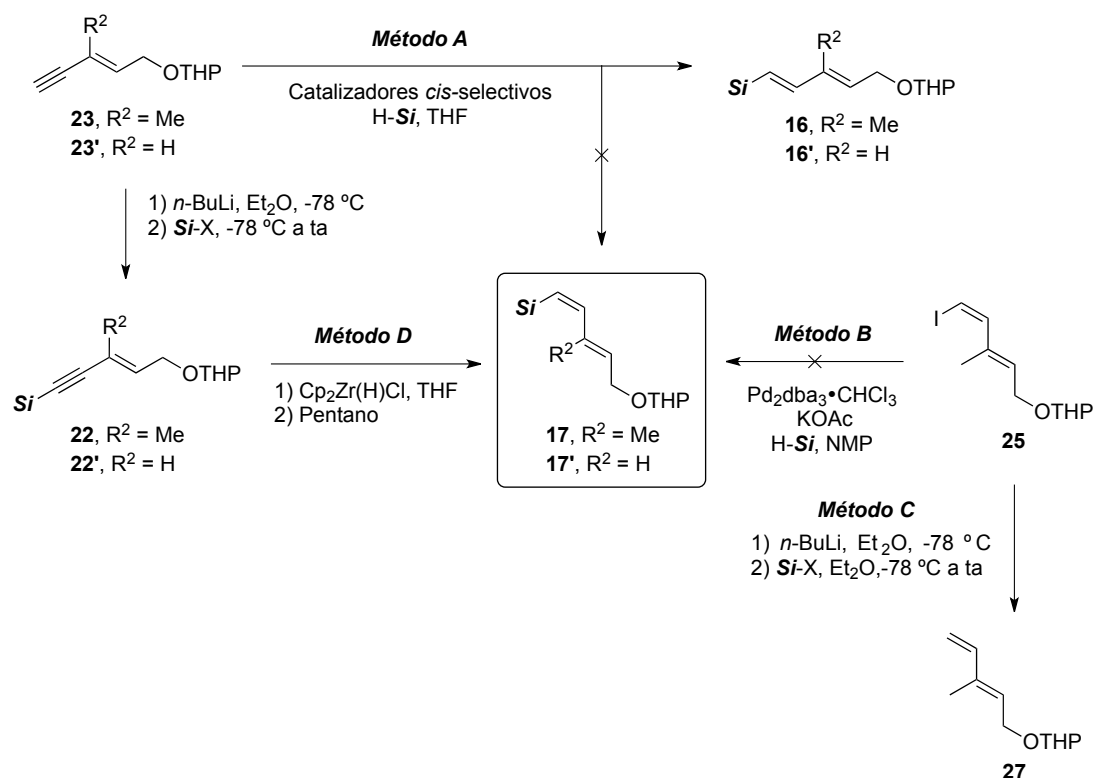
\* Seguido de hidrólisis ácida: CH<sub>3</sub>CN-1.0 M HOAc/NaOAc buffer, pH = 5.

\*\* En tolueno, 100 °C, 5 h

\*\*\* Seguido de desprotección en condiciones básicas: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>OH

Tabla 29. Síntesis de los (1*E*,3*E*)-dienilsilanos **16** y **16'**.

Para la síntesis de los (1*Z*,3*E*)-dienilsilanos, los *Métodos A, B y C* fallaron. Las condiciones de hidrosililación *cis*-selectiva (*Método A*) solo generaron, con estos sustratos, los vinilsilanos *trans*, lo que puede justificarse mediante a una isomerización en el propio medio de reacción. El *Método D*, que implica una síntesis en dos pasos (formación de alquínilsilano y reducción) permitió acceder a los silanos **17b-e,g-h** y **17'b-e,g-h** con buenos rendimientos cuando se usó reactivo de Schwartz (Tabla 30). La estrategia no pudo aplicarse a los silanos para los que no se disponía del electrófilo de silicio.



Rendimiento (%)					
Método D	Si-Cl	Alquinilsilano		(1Z,3E)-Dienilsilano	
		$R^2 = \text{Me}$	$R^2 = \text{H}$	$R^2 = \text{Me}$	$R^2 = \text{H}$
<b>b*</b>	(OH)Me <sub>2</sub> Si	-	-	<b>17b</b> (69)	<b>17'b</b> (53)
<b>c</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> MeSi	<b>22c</b> (90)	<b>22'c</b> (93)	<b>17c</b> (77)	<b>17'c</b> (68)
<b>d</b>	BnMe <sub>2</sub> Si	<b>22d</b> (92)	<b>22'd</b> (87)	<b>17d</b> (76)	<b>17'd</b> (76)
<b>e</b>	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> HSi	<b>22e</b> (90)	<b>22'e</b> (99)	<b>17e</b> (58)	<b>17'e</b> (49)
<b>f**</b>	(Alil)Me <sub>2</sub> Si	<b>22f</b> (87)	<b>22'f</b> (83)	-	-
<b>g</b>	PhMe <sub>2</sub> Si	<b>22g</b> (71)	<b>22'g</b> (83)	<b>17g</b> (50)	<b>17'g</b> (52)
<b>h</b>	[3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Ph]Me <sub>2</sub> Si	<b>22h</b> (88)	<b>22'h</b> (96)	<b>17h</b> (60)	<b>17'h</b> (52)

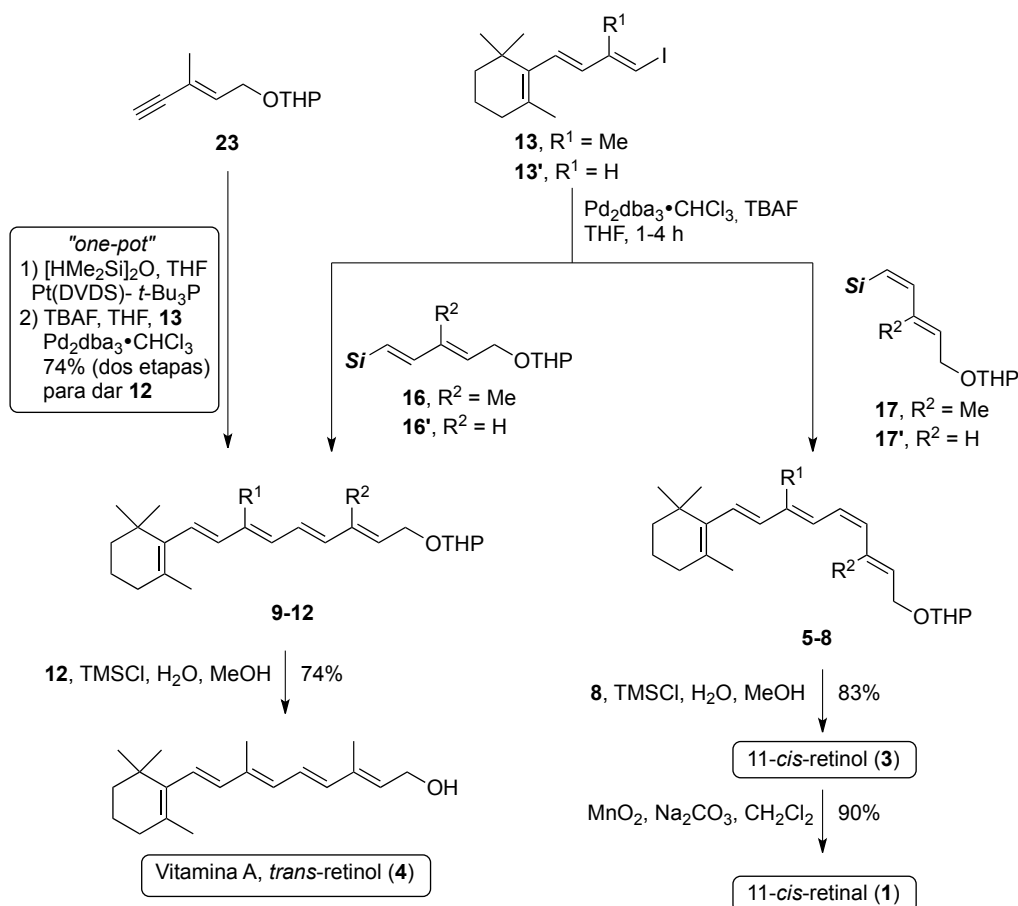
\* Mediante la oxidación de **17e** y **17'e** [ $\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ]

\*\* Reducción del grupo alilo a propilo

Tabla 30. Síntesis de los (1Z,3E)-dienilsilanos **17** y **17'**.

Todos los dienilsilanos sintetizados, tanto de la serie *cis* como *trans*, resultaron ser compuestos estables y pudieron ser purificados por cromatografía y caracterizados de forma exhaustiva.

Los acoplamientos de Hiyama de los (1E,3E)-dienilsilanos **16** y **16'** y (1Z,3E)-dienilsilanos **17** y **17'** con los yoduros **13** y **13'** transcurrieron con rendimientos excelentes, en tiempos cortos (1-4 horas) y a temperatura ambiente, usando  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  como catalizador y TBAF como activante (Tabla 31).



		Rendimiento (%)							
	Si	$\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = \text{H}$ (9)	$\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = \text{Me}$ (10)	$\text{R}^1 = \text{Me}$ $\text{R}^2 = \text{H}$ (11)	$\text{R}^1 = \text{Me}$ $\text{R}^2 = \text{Me}$ (12)	$\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = \text{H}$ (5)	$\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = \text{Me}$ (6)	$\text{R}^1 = \text{Me}$ $\text{R}^2 = \text{H}$ (7)	$\text{R}^1 = \text{Me}$ $\text{R}^2 = \text{Me}$ (8)
a	(OEt) $\text{Me}_2\text{Si}$	86	86	84	86	-	-	-	-
b	(OH) $\text{Me}_2\text{Si}$	88	72	89	89	82	79	77	71
		-	-	-	61*	-	-	-	-
		-	-	-	74**	-	-	-	-
c	( $\text{CH}_2$ ) $_3\text{MeSi}$	88	73	83	85	79	76	78	85
d	Bn $\text{Me}_2\text{Si}$	79	73	80	77	70	76	76	78
e	( <i>i</i> -Pr) $_2\text{HSi}$	79	90	84	85	71	73	82	73
f	(Alli) $\text{Me}_2\text{Si}$	82	79	93	82	-	-	-	-
g	Ph $\text{Me}_2\text{Si}$	-	-	-	-	-	-	-	-
h	[3,5-( $\text{CF}_3$ ) $_2\text{Ph}$ ] $\text{Me}_2\text{Si}$	94	90	95	85	71	79	81	74
i	Py $\text{Me}_2\text{Si}$	84	93	75	80	-	-	-	-
j	Th $\text{Me}_2\text{Si}$	88	79	83	80	-	-	-	-
k	[2-( $\text{CH}_2\text{OH}$ )Ph] $\text{Me}_2\text{Si}$	-	-	70	-	-	-	-	-

35\*\*\*

 \* Activación con  $\text{Ag}_2\text{O}$  [ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Ag}_2\text{O}$ , 50 °C, 12 h].

 \*\*Activación con TMSOK [ $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ , TMSOK, dioxano, 3 h].

 \*\*\* [ $\text{PdCl}_2$ , Fosfina **34**, TMSOK, THF]

Tabla 31. Síntesis de retinoides mediante acoplamiento de Hiyama.

El uso de activantes alternativos al flúor para la reacción del silanol **16b** y el yoduro **13** no condujo a mejoras del rendimiento del proceso de acoplamiento **12** [ $\text{Ag}_2\text{O}$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , 12 h, 61%] y [ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ , TMSOK, dioxano, 3 h, 74%]. La activación interna, promovida por bases débiles del [(2-hidroximetilfenil)dimetil]silildieno **16'k** no condujo a acoplamiento y el uso de TMSOK condujo a rendimientos bajos de **11** [ $\text{PdCl}_2$ , TMSOK, Fosfina **34**, THF, 35%], lo que no supuso ventaja alguna con respecto al empleo de TBAF como activante.

El tetrahidropiranilretinil éter **12**, precursor de vitamina A, fue preparado también en excelente rendimiento (74%) a partir del enino **23** mediante una secuencia “*one-pot*” de hidrosililación y acoplamiento de Hiyama *in situ* con el yoduro triénico **13**, en lo que constituye la primera síntesis de retinoides en un solo paso.

No se consiguió llevar a cabo el acoplamiento de ninguno de los dienilsilanos sintetizados con el triflato **14** ni con activación con fluoruro ni con base, obteniéndose en todas las condiciones probadas descomposición de los productos de partida.

La desprotección de los tetrahidropiraniloxi éteres **12** y **8** [ $\text{TMSCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MeOH}$ ] condujo a vitamina A (**4**) y a 11-*cis*-retinol (**3**) con rendimientos del 74% y del 83%, respectivamente. La oxidación de **3** [ $\text{MnO}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 90%] condujo a 11-*cis*-retinal (**1**) en excelentes rendimientos.

En definitiva, se ha aplicado por primera vez el acoplamiento de Hiyama a la síntesis estereoespecífica de retinoides *trans* y 11-*cis*, demostrando que es una alternativa viable, más robusta y medioambientalmente más benigna que las clásicas reacciones de acoplamiento cruzado empleadas hasta el momento.



## **2. SÍNTESIS ESTEREOCONTROLADA DE RETINOIDES MEDIANTE SEMIRREDUCCIÓN DE DIDESHIDRO RETINOIDES PRECURSORES**



## 2.1. OBJETIVO

La semirreducción de un triple enlace para dar un enlace doble es una reacción de gran utilidad sintética, particularmente cuando se emplean condiciones que permiten llevar a cabo la transformación de modo estereoselectivo.

Sin embargo, como se ha discutido en la introducción, la semirreducción estereoselectiva de 11,12-dideshidro retinoides para dar todo-*trans* ó 11-*cis*-retinoides se ha mostrado problemática hasta la fecha.

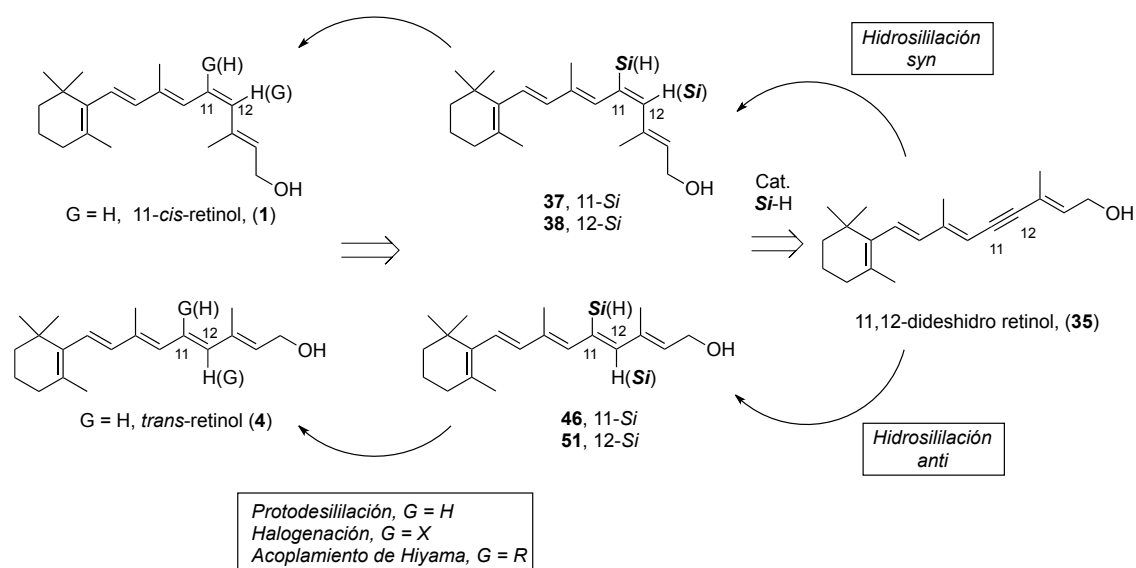
En los últimos años se han desarrollado condiciones estereoselectivas para la hidrosililación que, seguidas de protodesililación, podrían constituir una alternativa interesante para la semirreducción de alquinos internos. Por ello, se planteó como segundo objetivo de esta Tesis, la síntesis estereocontrolada de 11-*cis*- y de todo-*trans*-retinoides mediante la hidrosililación de 11,12-dideshidro retinoles precursores seguida de protodesililación.

Los dideshidro retinoides precursores **35**, **36** y **36'** se prepararán por acoplamiento de Sonogashira entre el yoduro triénico **13** y los eninos **23**, **23'** y **26**, respectivamente todos ellos fragmentos ya preparados con anterioridad.

Para la hidrosililación interna se estudiarán diferentes catalizadores que permiten llevar a cabo la reacción de manera estereoselectiva (catalizadores de Rh, Ir... para la *cis* y de Ru para la *anti*). Aunque debe tenerse en cuenta que cada caso podrán obtenerse dos regioisómeros, con el grupo de silicio en las posiciones **11** ó **12** (**37** ó **38** para la serie 11-*cis* y **46** ó **51** para la todo-*trans* respectivamente (Esquema 122). La protodesililación conduciría a los correspondientes retinoides 11-*cis*-retinol (**1**) ó *trans*-retinol (**4**).

Otras elaboraciones del grupo sililo (halógenación, acoplamiento cruzado, etc...) conducirían a análogos de retinoides de interés (halogenados o alquilados en las posiciones 11, 12 o ambas).

Se pretende mediante esta metodología establecer una nueva ruta estereodivergente hacia 11-*cis*- y *trans*-retinoides más corta y polivalente que las disponibles hasta la fecha.



Esquema 122. Esquema retrosintético planteado para la síntesis de *trans*- y 11-*cis*-retinoides mediante hidrosililación estereoselectiva de 11,12-dideshidro retinol.

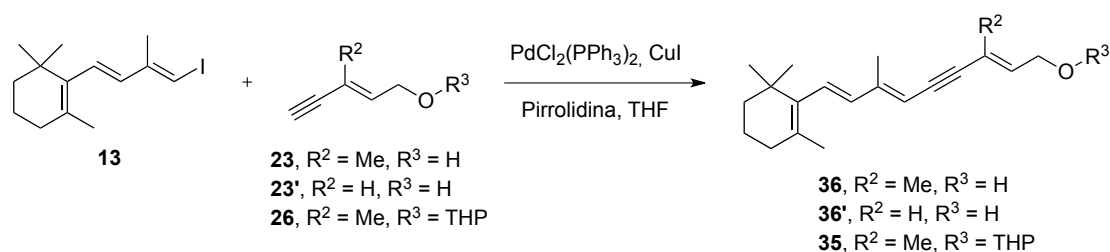
## 2.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 2.2.1. SÍNTESIS DE LOS 11,12-DIDESHIDRO RETINOIDES **35**, **36** Y **36'**.

El acoplamiento de alquinos terminales con haluros de alquénilo, conocido como reacción de Sonogashira, es una de las estrategias más empleadas para la formación de enlaces sencillos entre  $Csp^2$  y  $Csp$  al transcurrir en condiciones suaves y ser compatible con un amplio rango de grupos funcionales.

Tradicionalmente, la reacción de Sonogashira ha sido la metodología de referencia para la formación de los enlaces sencillos del esqueleto poliénico de los dideshidro retinoides.<sup>56a,69</sup> En este trabajo se planteó la síntesis de 11,12-dideshidro retinol (**35**) mediante una estrategia altamente convergente que utiliza la reacción de Sonogashira para formar el enlace central  $C_{10}-C_{11}$  (Tabla 32). Así, el acoplamiento del yoduro triénico **13** con el eninol **26** [ $PdCl_2(PPh_3)_2$ , CuI, pirrolidina, THF] condujo a **35** en un excelente rendimiento (95%).

Se prepararon además, por la misma ruta y también en excelentes rendimientos, los 11,12-dideshidro retinoides **36** y **36'** con el campo hidroxilo protegido como tetrahidropiranyl éter y desmetilado con el objeto de poder evaluar, a lo largo de las diferentes etapas de la estrategia, el efecto del grupo hidroxilo libre o protegido y el posible efecto estérico del metilo en la posición 13 (Tabla 32).



Eninol	$R^2$	$R^3$	Producto	Rendimiento (%)
<b>26</b>	Me	H	<b>35</b>	95
<b>23</b>	Me	THP	<b>36</b>	91
<b>23'</b>	H	THP	<b>36'</b>	95

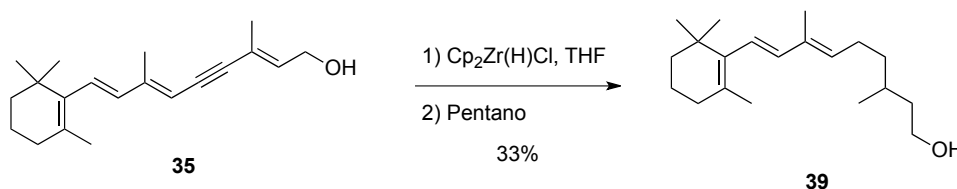
Tabla 32. Síntesis de los 11,12-dideshidro retinoides **35**, **36** y **36'** mediante reacción de Sonogashira.

Los tres 11,12-dideshidro retinoides **35**, **36** y **36'** resultaron ser compuestos estables tanto al calor como a la exposición a la luz.

## 2.2.2. SEMIRREDUCCIÓN SELECTIVA DE LOS 11,12-DESHIDRO RETINOIDES

### 2.2.2.1. REDUCCIÓN DIRECTA

Aunque como ya se ha discutido en la introducción no se han encontrado todavía condiciones eficaces que permitan la reducción de 11,12-dideshidro retinol (**35**) a *trans*- ó 11-*cis*-retinoides, se decidió intentar la semihidrogenación directa del alquino interno empleando reactivo de Schwartz<sup>218</sup> recién preparado, que había funcionado bien en la reducción de los alquínilsilanos **22** (Parte 1, Método D, pag. 122). Sin embargo, en este caso, se obtuvo una mezcla de productos de sobrerreducción, entre los que se pudo aislar el compuesto **39** resultado de la sobrerreducción del alquino y el alqueno en C<sub>13</sub>, en un pobre 33% de rendimiento (Esquema 123).



Esquema 123. Intento de semirreducción con reactivo de Schwartz.

### 2.2.2.2. HIDROSILILACIÓN/PROTODESILILACIÓN

Se abordó entonces la reducción mediante la secuencia hidrosililación-protodesililación. Pruebas preliminares de hidrosililación del eninol **35** y de los tetrahidropiraniléteres **36** y **36'** mostraron la reacción transcurría con igual eficacia en los tres sustratos porque los estudios se continuaron con el alcohol libre, pues suponía una ruta más directa a los productos finales.

#### Hidrosililación *syn* (Tabla 33):

a) Las condiciones empleadas en la primera parte de esta Tesis para la hidrosililación de alquinos terminales [Pt(DVDS)-*t*-Bu<sub>3</sub>P, *Si*-H, THF]<sup>85,133a,137a</sup> resultaron ser también las mejores para la hidrosililación *syn* del alquino interno de **35**, aunque se observó que la naturaleza del hidrosilano era relevante para la marcha de la reacción. Así, mientras que con silanos carbonados la hidrosililación para dar los sililretinoides **37d,e,g,k** en rendimientos elevados (92, 73, 89 y 80%, respectivamente). Con (EtO)<sub>3</sub>SiH la reacción transcurrió más lentamente (5 h) y el rendimiento para **37a** fue notablemente más bajo (62%).

b) Cuando se emplearon catalizadores de rodio como [RhCl(COD)]<sub>2</sub>,<sup>135e,149b</sup> la reacción no tuvo lugar con (EtO)<sub>3</sub>SiH, recuperándose **35**, sin embargo, con BnMe<sub>2</sub>SiH la reacción

transcurrió en un rendimiento del 41% para dar una mezcla de dos productos: el producto esperado de hidrosililación *syn* al triple enlace **37d** y un compuesto que se identificó como el producto de *O*-sililación **45d** (relación 30/70).

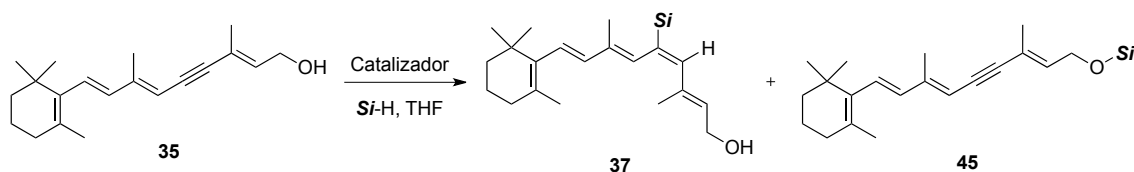
La tendencia a la *O*-sililación frente a la *C*-sililación se vio incrementada cuando se empleó  $\text{RhCp}^*\text{Cl}_2$ , con el que se obtuvo únicamente el producto de *O*-sililación **45d**, y en rendimiento del 40%.

Este resultado presenta interés al constituir el primer ejemplo conocido de *O*-sililación selectiva frente a la *C*-sililación en sustratos con la doble funcionalidad alquino-alcohol. Así, en ejemplos previos como la síntesis de silil éteres mediante acoplamiento dehidrogenativo de hidrosilanos con alquínico alcohol catalizada por rutenio, el triple enlace es hidrosililado más rápidamente que el oxígeno, es decir, *C*-sililación más rápida que *O*-sililación, mientras que con alcoholes olefínicos se observan mezclas de *C*- y *O*-sililación.<sup>157,220</sup>

c) Se probaron también dos catalizadores de rutenio, que habían mostrado ser buenos promotores de hidrosililaciones *syn* de alquinos internos.<sup>157</sup> Sin embargo, en nuestro caso, la reacción de **35** con  $\text{BnMe}_2\text{SiH}$  en presencia del catalizador de Grubbs de primera generación  $[\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)_2\text{Ru}=\text{CHPh}]$  condujo al producto esperado de hidrosililación **37d** en un 56% de rendimiento, mientras que con el catalizador de Grubbs de segunda generación  $[\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)(\text{IMes})\text{Ru}=\text{CHPh}]$  la hidrosililación no tuvo lugar, recuperándose el producto de partida **35** (Tabla 33).

---

<sup>220</sup> Maifeld, S. V.; Miller, R. L.; Lee, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6363.



Catalizador	Si-H	tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%)
Pt(DVDS)- <i>t</i> -Bu <sub>3</sub> P	(EOT) <sub>3</sub> SiH	5	<b>37a</b>	62
	BnMe <sub>2</sub> SiH	2	<b>37d</b>	92
	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> SiH <sub>2</sub>	2	<b>37e</b>	73
	PhMe <sub>2</sub> SiH	2	<b>37g</b>	89
	[2-(CH <sub>2</sub> OAc)Ph]Me <sub>2</sub> SiH	2	<b>37k</b>	83
[RhCl(COD)] <sub>2</sub>	(EtO) <sub>3</sub> SiH	3	pp ( <b>35</b> )	-
	BnMe <sub>2</sub> SiH	6	<b>37d/45d</b>	41 (30/70)
RhCp*Cl <sub>2</sub>	BnMe <sub>2</sub> SiH	4	<b>45d</b>	30
[Cl <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Ru=CHPh]	BnMe <sub>2</sub> SiH	4	<b>37d</b>	56
[Cl <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> )(IMes)Ru=CHPh]	BnMe <sub>2</sub> SiH	6	pp ( <b>35</b> )	-

Tabla 33. Hidrosililación *syn* del 11,12-dideshidro retinol (**35**).

Es destacable que, en todos los casos no solo se generó un único estereoisómero resultado de la adición *syn*, sino que la reacción transcurrió también con completa regioselectividad, obteniéndose exclusivamente el regioisómero con el silicio en la posición 11. Este resultado se justificó inicialmente por la presencia de un grupo metilo en C<sub>13</sub>, que provocaría un mayor impedimento estérico para la hidrosililación en la posición C<sub>12</sub>.

#### Hidrosililación *anti* (Tabla 34):

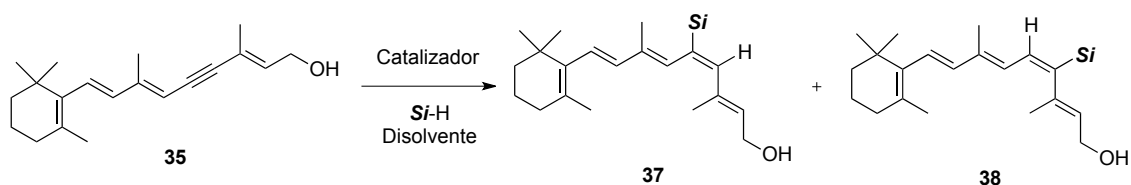
a) Reacción catalizada por ácidos de Lewis:<sup>129</sup> La hidrosililación de **35** con PhMe<sub>2</sub>SiH empleando ácidos de Lewis fuertes como catalizadores [AlCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C] condujo a la descomposición del producto de partida.

b) La reacción de **35** con BnMe<sub>2</sub>SiH ó (EtO)<sub>3</sub>SiH usando los catalizadores de rutenio descritos por Trost<sup>162,171-173</sup> [RuCp\*(MeCN)<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub> y [RuCp(MeCN)<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub> para la hidrosililación *anti* de alquinos internos condujo en todos los casos a los productos de hidrosililación *syn*, no detectándose los 11-*trans*-sililretinoides esperados. Cuando se empleó (EtO)<sub>3</sub>SiH, se obtuvo el isómero 11-*cis*-12-Si como único producto, en rendimientos del 78 y 32%, respectivamente recuperándose producto de partida sin reaccionar en los dos casos. Sin embargo, cuando se empleó BnMe<sub>2</sub>SiH, aunque la adición siguió siendo *syn*, se obtuvo una mezcla de los dos posibles regioisómeros 11Si/12Si, **37d/38d** en un 65% (relación 40/60) de rendimiento usando [RuCp\*(MeCN)<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub> y 32% (relación 90/10) empleando [RuCp(MeCN)<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub>.



Cuando se emplea como silano  $(\text{EtO})_3\text{SiH}$  el compuesto obtenido es exclusivamente **37a**, lo que implica una metalación por parte del rutenio en la posición más impedida  $\text{C}_{12}$  siguiendo el mecanismo de Crabtree-Ojima sin isomerización, en cambio cuando se emplea otro silano como el  $\text{BnMe}_2\text{SiH}$ , existe una competencia con otra ruta mecanística (posiblemente Chalk-Harrod con el rutenio en la posición más impedida  $\text{C}_{12}$  ó un mecanismo tipo Trost pero sin posibilidad de de giro en la etapa del rutenaciclocarbeno debido a la complejidad del sustrato) lo que produce una mezcla de sililación en la posición  $\text{C}_{11}$  (**37d**) y  $\text{C}_{12}$  (**38d**). Por otra parte la diferencia de reactividad es la esperada, siendo el catalizador con  $\text{Cp}^*$  el más reactivo.

Se probaron también otros catalizadores de rutenio descritos como susceptibles de promover hidrosililación *anti* como  $\text{RuCp}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$  y  $\text{RuCp}^*(\text{COD})\text{Cl}$ , pero con ambos la hidrosililación transcurrió de manera *syn* usando bencildimetilsilano, 66% de rendimiento del isómero **37d** y 26% del **38d** respectivamente.

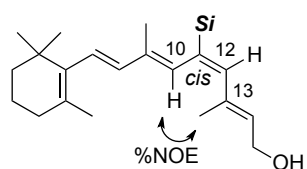


Catalizador	Disolvente	Si-H	t (h)	Producto	Rendimiento (%)
$\text{AlCl}_3$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{PhMe}_2\text{SiH}$	1	Descomp.	-
$[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$	THF	$(\text{EtO})_3\text{SiH}$	2	<b>37a</b>	78
		$\text{BnMe}_2\text{SiH}$	2	<b>37d/38d</b>	65 (40/60)
$[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$	THF	$(\text{EtO})_3\text{SiH}$	6	<b>37a</b>	32
		$\text{BnMe}_2\text{SiH}$	6	<b>37d/38d</b>	32 (90/10)
$\text{RuCp}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$	THF	$\text{BnMe}_2\text{SiH}$	3	<b>37d</b>	66
$\text{RuCp}^*(\text{COD})\text{Cl}$	THF	$\text{BnMe}_2\text{SiH}$	6	<b>38d</b>	26

Tabla 34. Intentos de hidrosililación *anti* del 11,12-dideshidro retinol (**35**).

#### Caracterización de los sililretinoides:

La regio- y la estereoquímica de todos los productos obtenidos se determinó de forma inequívoca mediante  $^1\text{H}$  RMN, siendo especialmente características las señales de protones vinílicos centrales: dos singuletes correspondientes a  $\text{H}_{10}$  y  $\text{H}_{11}$  para el isómero 11-*cis*-11-*Si* **37** y dos dobletes correspondientes a  $\text{H}_{10}$  y  $\text{H}_{11}$  ( $J = 16.1$  Hz), para el isómero 11-*cis*-12-*Si* **38**. La estereoquímica *cis*<sup>31</sup> del enlace  $\text{C}_{11}$ - $\text{C}_{12}$  para los compuestos **37** se confirmó mediante experimentos NOESY al observarse efecto NOE entre  $\text{H}_{10}$  y  $\text{CH}_3$ - $\text{C}_{13}$  (Figura 16).



**Si** = (EtO)<sub>3</sub>Si, **37a**, %NOE = 43

**Si** = BnMe<sub>2</sub>Si, **37d**, %NOE = 31

**Si** = PhMe<sub>2</sub>Si, **37g**, %NOE = 38

Figura 16. Resolución de la configuración 11-*cis* mediante experimentos NOESY.

Todos los sililretinoides sintetizados **37**, **38**, **42** y **42'** fueron estables a la luz y al calor, no observándose isomerización incluso tras periodos de tiempo relativamente largos (días), lo que convierte a estos compuestos en intermedios idóneos para ser usados como precursores de 11-*cis*-retinoides.

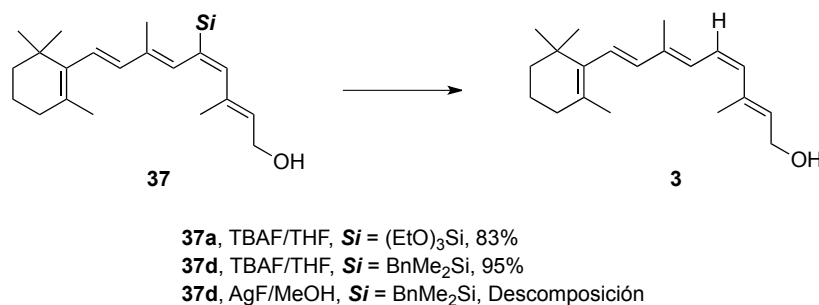
#### Protodesililación

Para completar la semihidrogenación del alquino interno se procedió a la protodesililación del sililretinol **37**.

Se probaron inicialmente las condiciones descritas por Fürstner<sup>174</sup> para sistemas enínicos [**37d**, AgF, MeOH/H<sub>2</sub>O en ausencia de luz] pero en nuestro caso se obtuvo como único resultado la descomposición del producto de partida (Esquema 124).

Sin embargo, las condiciones clásicas de protodesililación [TBAF•3H<sub>2</sub>O,<sup>221</sup> THF en ausencia de luz], condujeron al producto esperado, 11-*cis*-retinol (**3**) tanto con **37a** (**Si** = (EtO)<sub>3</sub>Si) como con **37d** (**Si** = BnMe<sub>2</sub>Si) (Esquema 124). En ambos casos la reacción transcurrió de forma completamente estereoespecífica y con excelentes rendimientos (83 y 95%, respectivamente).

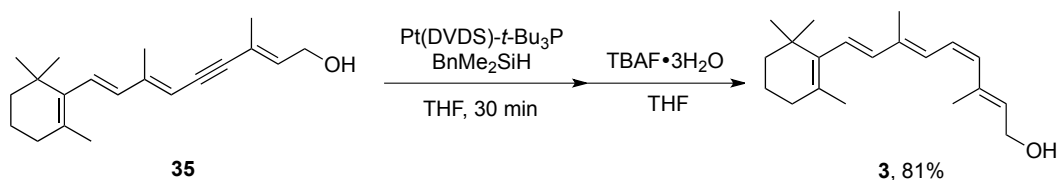
<sup>221</sup> a) Denmark, S. E.; Baird, J. D. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3120. b) Akiyama, K.; Gao, F.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 419.

Esquema 124. Protodesililación de los silil retinoles **37a** y **d** para obtener 11-*cis*-retinol (**3**).

### Procedimiento “one-pot”

Finalmente, y de cara a simplificar al máximo la semirreducción se llevó a cabo la secuencia de hidrosililación-protodesililación en “one-pot”. Para ello, se trató una disolución de 11,12-dideshidro retinol (**35**) en THF con Pt(DVDS)-*t*-Bu<sub>3</sub>P y BnMe<sub>2</sub>SiH durante media hora y a continuación y sin eliminar el exceso de silano, se añadió la disolución de TBAF•3H<sub>2</sub>O en THF para obtener 11-*cis*-retinol (**3**) (Esquema 125).

Alami<sup>163b</sup> había descrito previamente que este tipo de semirreducciones “one-pot”, requerían temperaturas de hasta 60 °C y la eliminación del exceso de silano para evitar la isomerización, pero en nuestro caso la reacción transcurrió a ta en 30 min. en un 81% de renfimiento global, sin que se observase isomerización.

Esquema 125. Síntesis de 11-*cis*-retinol (**3**) mediante semirreducción “one-pot” de **35**.

### 2.2.3. FUNCIONALIZACIÓN DE LOS SILILRETINOIDES

Los 11-*cis*-sililretinoides **37**, **38**, **42** y **42'** presentan gran interés sintético al constituir potenciales precursores de análogos de retinoides con modificaciones en las posiciones 11 ó 12. La funcionalización del grupo sililo, entre otras un intercambio silicio-halógeno o un acoplamiento de Hiyama, permitiría generar 11-*cis*-halo- ó carbo-retinoides, respectivamente, de interés para estudios biológicos.

### 2.2.3.1. INTERCAMBIO SILICIO-HALÓGENO

Se ensayaron sobre los 11-*cis*-11-*silil*-retinoides **37a** y **d** varios protocolos de intercambio Si-X que se diferencian en la fuente de halógeno empleada (Tabla 35).<sup>222</sup>

- Para el intercambio silicio-yodo se probó:
  - *N*-yodosuccinimida en acetonitrilo<sup>222a,c</sup> en hexafluoroisopropanol (HFIP) (0 °C, -78 °C), condiciones descritas en bibliografía como idóneas para intercambio estereoespecífico silicio-yodo en vinilsilanos.<sup>168b</sup>
  - ICl en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0, -78°C).<sup>91,195e,223</sup>
  - I<sub>2</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (-78 °C).<sup>224</sup>
- Para el intercambio silicio bromo se probó:
  - *N*-bromosuccinimida en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 °C).<sup>178e,223b</sup>

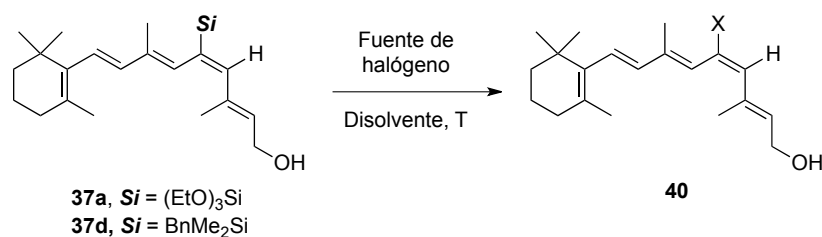
Sin embargo todos los intentos descritos condujeron únicamente a la descomposición de los productos iniciales, posiblemente debido a reacciones radicalarias iniciadas por las fuentes de halógeno.

---

<sup>222</sup> a) Stamos, D.; Taylor, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8647. b) Smith, A. B.; Razler, T. M.; Ciavarri, J. P.; Hirose, T.; Ishikawa, T.; Meis, R. M. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1192. c) Pawluc, P.; Hreczycho, G.; Szudkowska, J.; Kubicki, M.; Marciniak, B. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3390. d) Graf, K. M.; Tabor, M. G.; Brown, M. L.; Paige, M. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5382. e) Landelle, G. g.; Turcotte-Savard, M.-O.; Marterer, J. I.; Champagne, P. A.; Paquin, J.-F. o. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5406.

<sup>223</sup> a) Tamao, K.; Akita, M.; Maeda, K.; Kumadat, M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1100. b) Widhalm, M.; Aichinger, C.; Mereiter, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2425. c) Denmark, S. E.; Liu, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2978.

<sup>224</sup> Bock, M.; Dehn, R.; Kirschning, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9134.

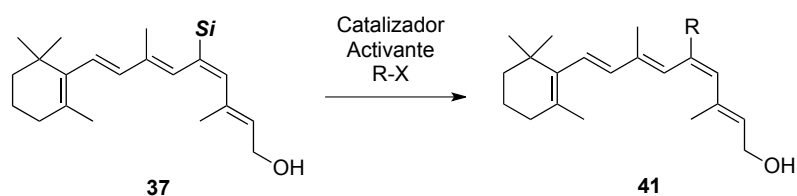


Fuente de halógeno	Si	Disolvente	Producto (%)
NIS	(EtO) <sub>3</sub> Si	MeCN	Descomp.
	BnMe <sub>2</sub> Si	MeCN	"
	BnMe <sub>2</sub> Si	HFIP	"
ICl	(EtO) <sub>3</sub> Si	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Descomp.
	BnMe <sub>2</sub> Si	"	"
I <sub>2</sub>	(EtO) <sub>3</sub> Si	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Descomp.
	BnMe <sub>2</sub> Si	"	"
NBS	BnMe <sub>2</sub> Si	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Descomp.

Tabla 35. Condiciones ensayadas para el intercambio silicio-halógeno.

### 2.2.3.2. ACOPLAMIENTO DE HIYAMA

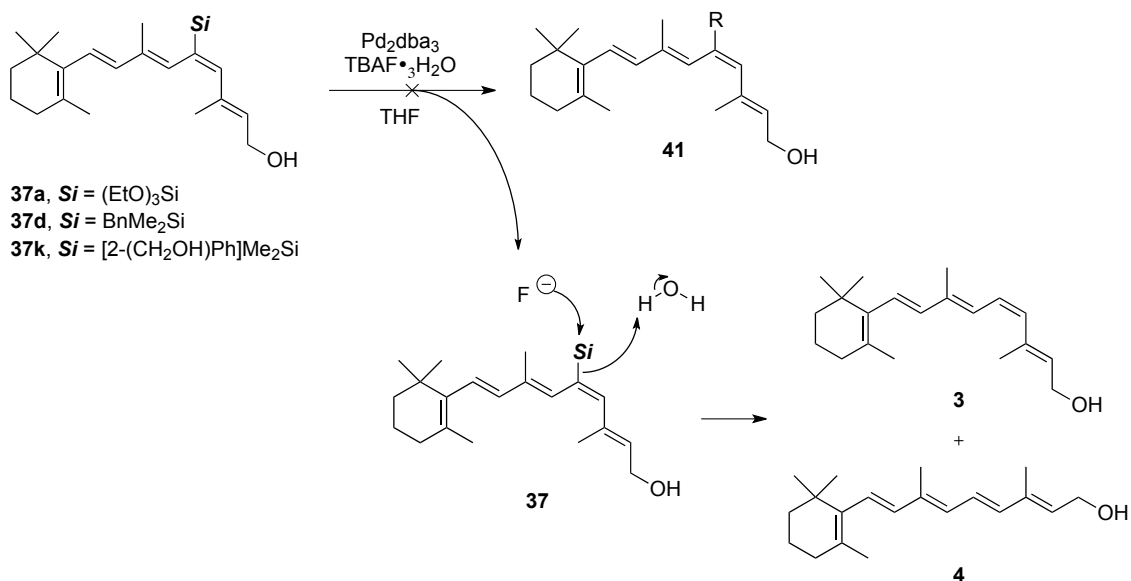
Los 11-*cis*-11-sililretinoles **37** parecían excelentes sustratos sobre los que llevar a cabo un acoplamiento de Hiyama y, de este modo, acceder a 11-*cis*-11-carbo-retinoles **41** funcionalizados con una variedad de residuos de interés (Esquema 126).

Esquema 126. Acoplamiento de Hiyama sobre el 11-*cis*-11-sililretinol **37**.

Con este objetivo, se llevaron a cabo intentos de acoplamiento activado con fluoruro [Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>•CHCl<sub>3</sub>, TBAF, THF•3H<sub>2</sub>O] tanto con silanos oxigenados (siloxano **37a**) como con “safety catch” silanoles (bencildimetilsilano **37d** y [2-(hidroximetil)fenil]silano **37k**) y usando como electrófilos diferentes yoduros de simplicidad estructural y de uso común en nuestro laboratorio [(*Z*)-4-yodo-3-metilbut-3-en-1-ol, yodobenceno, yoduro de metilo, yodo triisopropilsililacetileno] (Tabla 36).

Sin embargo, el único compuesto obtenido en todos los casos ensayados fue el producto de protodesililación 11-*cis*-retinol (**3**) junto con trazas de su producto de isomerización *trans*-

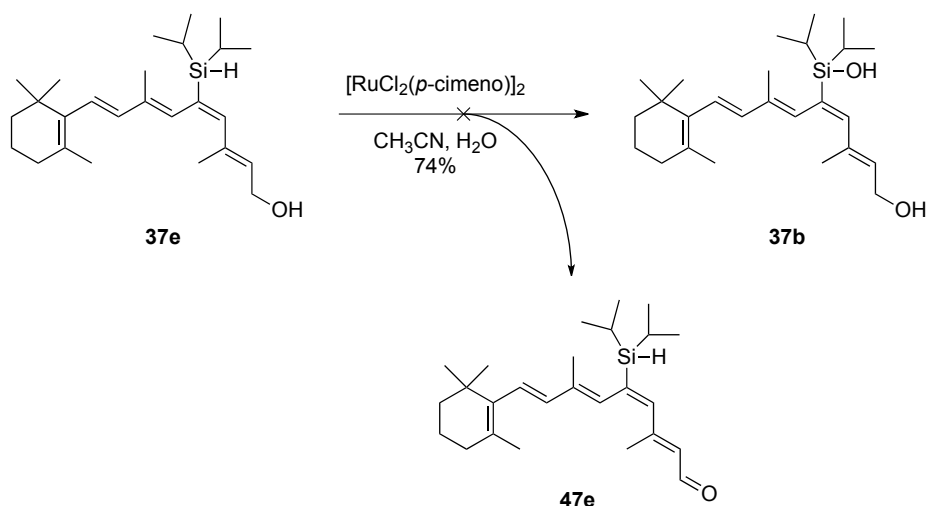
retinol (**4**), lo que se atribuyó a una posible intervención del agua presente en el  $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (Esquema 127).



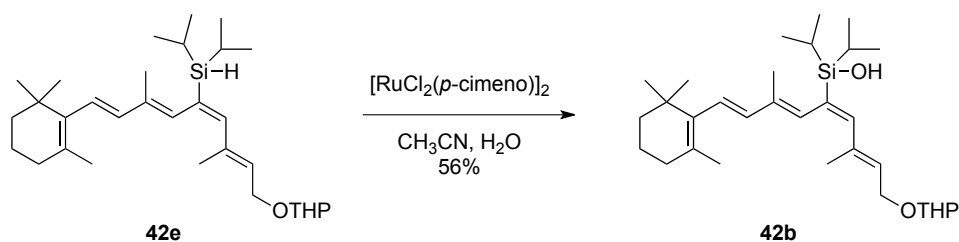
Esquema 127. Protodesililación de **37** en las condiciones del acoplamiento de Hiyama.

Con el fin de poder emplear para el acoplamiento una activación alternativa al ión fluoruro, se decidió reparar el silanol **37b**, que permitiría el uso de bases oxigenadas como activantes (TMSOK), y del [2-(hidroximetil)fenil]silano **37k** que podría ser activado intramolecularmente con bases débiles ( $\text{CsCO}_3$ , etc.).

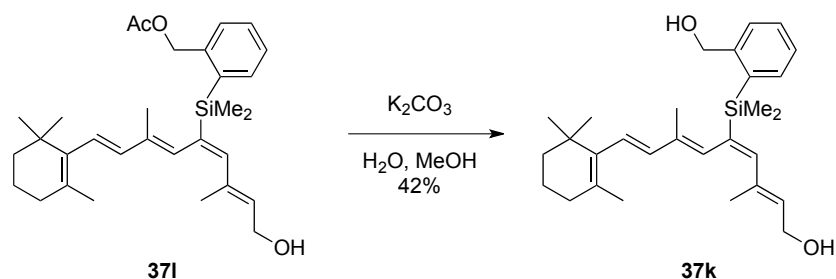
La síntesis de **37b** se planteó en primera instancia mediante oxidación con hidrolítica<sup>212</sup> del hidrosilano **37e**  $[[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2]$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ], pero en estas condiciones se produjo únicamente la oxidación del alcohol alílico para dar el 11-*cis*-11-*Si*-retinal (**47e**) (Esquema 128).

Esquema 128. Oxidación del hidrosilil retinol **37e** con rutenio.

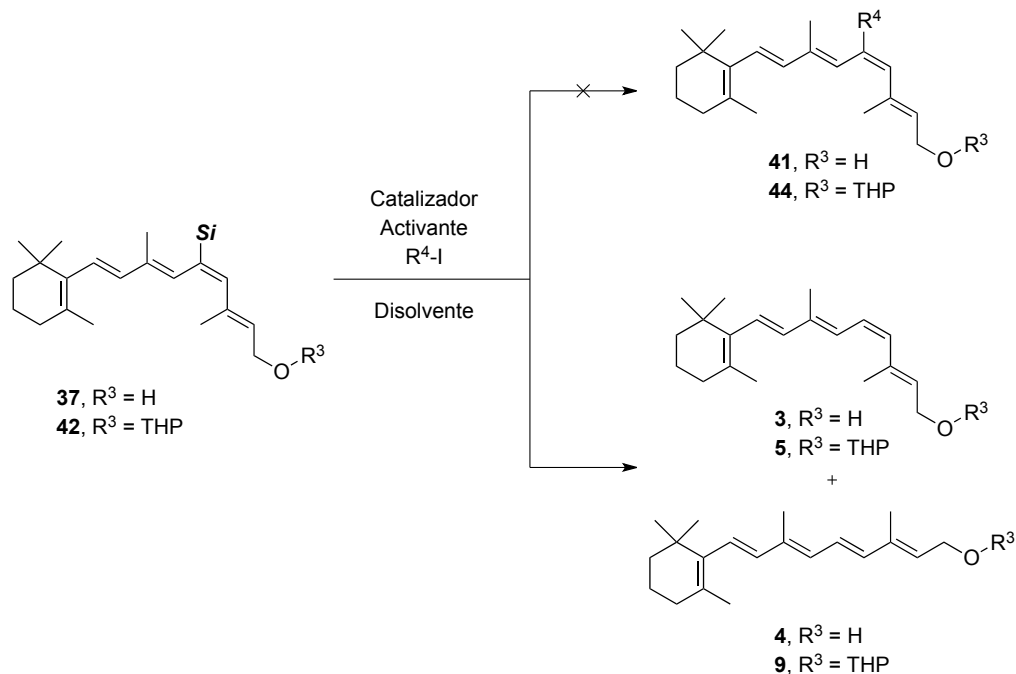
Cuando se llevó a cabo la misma reacción pero con el alcohol alílico protegido como tetrahidropiranyl éter (**42e**) se obtuvo el producto de oxidación deseado **42b** en un 56% de rendimiento (Esquema 129).

Esquema 129. Síntesis del silanol **42b** mediante oxidación catalizada por rutenio de un hidruro de silicio.

El [2-(hidroximetil)fenil]sililretinoide **37k** se obtuvo por desprotección en condiciones básicas  $[\text{K}_2\text{CO}_3, \text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}]^{118}$  del [2-(acetoximetil)fenil]sililretinol precursor **37l** (Esquema 130).

Esquema 130. Síntesis del 11-[2-(hidroximetil)fenil]sililretinol **37k**.

Sin embargo, todos los intentos de acoplamiento de **37k** [TMSOK, [(alil)PdCl]<sub>2</sub>, THF] y **42b** [K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, THF] ó [*n*-BuLi, Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, THF] condujeron a mezclas de los productos de desililación isómeros de desililación (11-*cis*-retinoles (**3** y **4**) ó *trans*-retinoles (**5** y **9**), respectivamente) (Tabla 36).



Nº	Si	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup> -I	Catalizador	Activante	Disolvente	Producto
<b>37a</b>	(EtO) <sub>3</sub> Si	H		Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	TBAF	THF	<b>3 + 4</b>
"	"	"		"	"	THF/MeOH	<b>37a</b>
<b>37d</b>	BnMe <sub>2</sub> Si	"		"	"	THF	<b>3 + 4</b>
"	"	"		"	"	THF/MeOH	<b>37d</b>
<b>37a</b>	(EtO) <sub>3</sub> Si	H		Pd <sub>2</sub> dba	TBAF	THF	<b>3 + 4</b>
"	"	"		"	AgF	THF/MeOH	<b>37a</b>
<b>37d</b>	BnMe <sub>2</sub> Si	"		"	TBAF	THF	<b>3 + 4</b>
<b>42b</b>	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> (OH)Si	THP		"	TMSOK	"	<b>5 + 9</b>
"	"	"		[(alil)PdCl] <sub>2</sub>	"	"	<b>5 + 9</b>
<b>37k</b>	[2-(CH <sub>2</sub> OH)-Ph]Me <sub>2</sub> Si	H		Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	"	<b>3 + 4</b>
"	"	"		"	<i>n</i> -BuLi	"	<b>3 + 4</b>
<b>37d</b>	BnMe <sub>2</sub> Si	H	CH <sub>3</sub> -I	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	TBAF	THF	<b>3 + 4</b>
<b>37d</b>	BnMe <sub>2</sub> Si	H		Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	TBAF	THF	<b>3 + 4</b>

Tabla 36. Intentos de síntesis de los retinoides **41**, **44**.

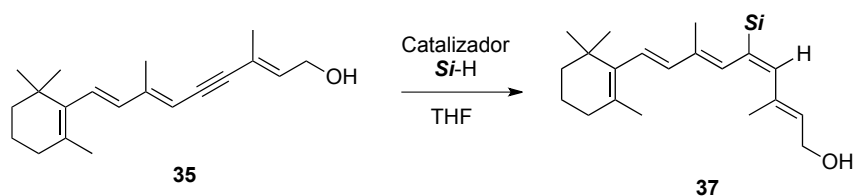


En definitiva, en ninguno de los casos probados fue posible preparar los 11-halo ni 11-carbo-retinoides, lo que descarta esta ruta como método de obtención de 11-*cis*-retinoles funcionalizados en la posición 11.

## 2.3. CONCLUSIONES

Se ha llevado a cabo la síntesis de 11-*cis*-retinol (**3**) mediante semirreducción de 11,12-dideshidro retinol (**35**) a través de una ruta en dos etapas consistente en una hidrosililación seguida de protodesililación.

La hidrosililación se llevó a cabo de forma completamente *syn*-estereoselectiva, en excelentes rendimientos, cuando se empleó el sistema catalítico [Pt(DVDS)-*t*-Bu<sub>3</sub>P, *Si*-H, THF]. La reacción fue también completamente regioselectiva, obteniéndose únicamente los 11-*cis*-11-silil-retinoides **37**. En cambio, cuando se emplearon catalizadores *anti*-selectivos como [[RuCp\*(MeCN)<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub>, *Si*-H, THF], los resultados no fueron los esperados obteniéndose, en todos los casos, el producto de hidrosililación *syn* **37**, por lo que el acceso a los *trans*-retinoides no pudo ser llevado a cabo mediante esta estrategia sintética (Tabla 37).



Catalizador	Si-H	Producto	Rendimiento (%)
[Cp*Ru(MeCN) <sub>3</sub> ]PF <sub>6</sub>	(EtO) <sub>3</sub> SiH	<b>37a</b>	78%
	BnMe <sub>2</sub> SiH	<b>37d</b>	92%
Pt(DVDS)- <i>t</i> -Bu <sub>3</sub> P	( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub> SiH <sub>2</sub>	<b>37e</b>	73%
	PhMe <sub>2</sub> SiH	<b>37g</b>	89%
	[2-(CH <sub>2</sub> OAc)Ph]Me <sub>2</sub> SiH	<b>37i</b>	83%

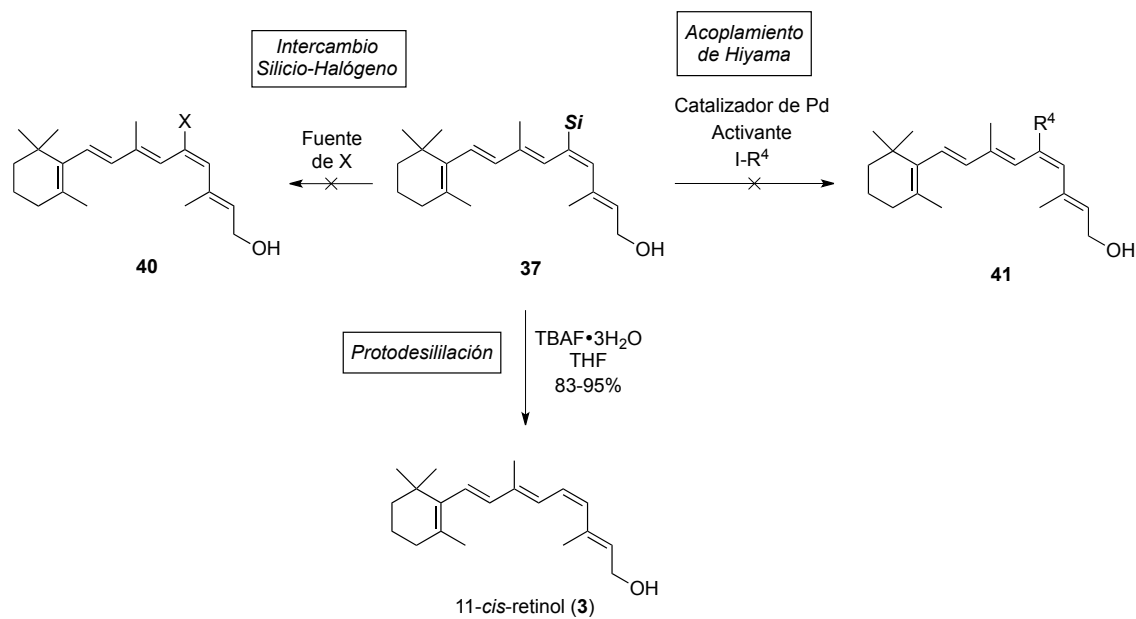
Tabla 37. Síntesis de los silil retinoides **37** por hidrosililación de **35**.

La subsiguiente protodesililación de los sililretinoides **37** [TBAF•3H<sub>2</sub>O, THF] condujo a 11-*cis*-retinol (**3**) en buenos rendimientos y de forma completamente estereoespecífica. La secuencia se llevó a cabo también en “*one-pot*” en un rendimiento global del 81%.

La estabilidad de los silil retinoides intermedios **37** y la efectividad y simplicidad de esta metodología convierten a esta ruta en la más eficiente disponible hasta la fecha para la síntesis estereoselectiva de 11-*cis*-retinoides.

Otros intentos de funcionalización de los sililretinoides **37** fallaron. Todas las condiciones probadas de preparación de 11-*cis*-11-haloretinoides mediante intercambio silicio-halógeno condujeron a la descomposición del producto de partida. Los intentos de funcionalizar la posición 11 con un residuo carbonado mediante el acoplamiento de Hiyama con diferentes yoduros,

activantes y catalizadores condujeron en todos los casos al producto de protodesililación 11-*cis*-retinol (**3**) acompañado de trazas de su producto de isomerización *trans*-retinol (**4**) (Esquema 131).



Esquema 131. Funcionalización de los 11-*cis*-11-silil-retinoles **37**.



### **3. SÍNTESIS DE 11-MONO, 12-MONO Y 11,12-DIDEUTERORETINALES**



### 3.1. OBJETIVO

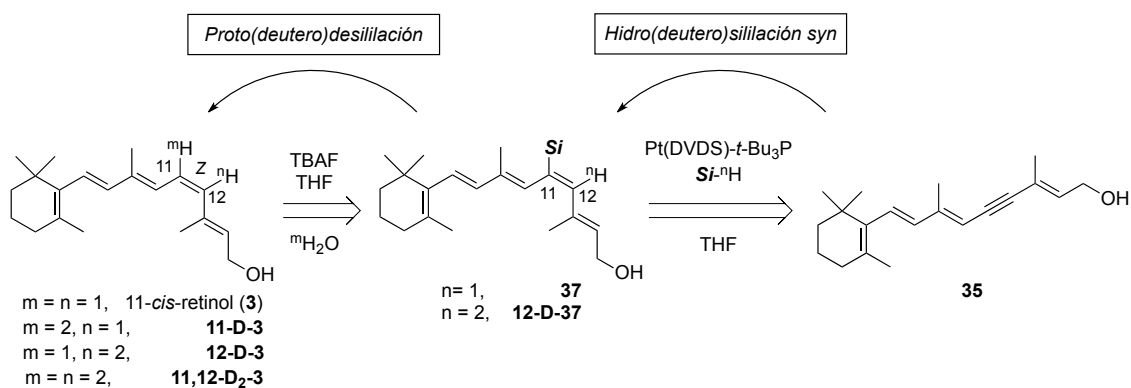
Como se ha visto el uso de isotopómeros de retinoides ha sido de gran utilidad para la comprensión de algunos de los relevantes procesos biológicos en los que participan estos metabolitos, al permitir estudios en tiempo real empleando técnicas no invasivas como FTIR y (MAS) RMN.

Hasta la fecha, las síntesis de deuteroretinoides se habían basado principalmente en reacciones de olefinación de HWE ó de adición de alquinos a carbonilos, que presentaban serios problemas de estereoselectividad.

En los apartados anteriores de la Tesis se han desarrollado dos nuevas rutas que permiten acceder de manera estereoselectiva a retinoides: la semirreducción de 11,12-dideshidro retinoles precursores, mediante hidrosililación/protodesililación, conduce a 11-*cis*-retinoides, mientras que el acoplamiento de Hiyama de dienilsilanos permite sintetizar tanto 11-*cis*- como *trans*-retinoides.

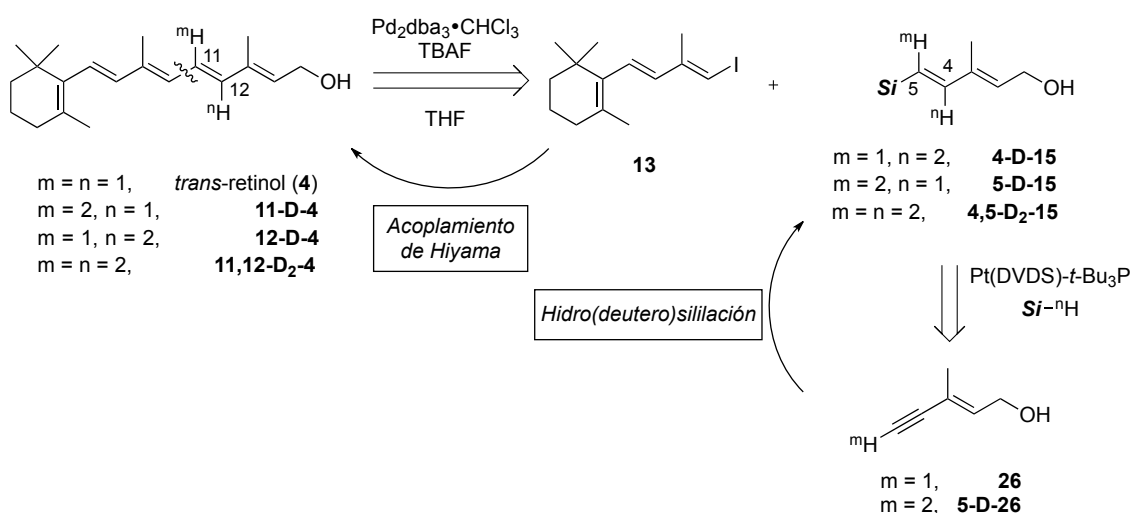
A la vista de estos precedentes nos planteamos, como tercer objetivo de esta Tesis, el desarrollo de una síntesis de retinoides deuterados en posiciones 11 y/o 12 utilizando alguna de las dos rutas puestas a punto anteriormente:

a) Semirreducción de 11,12-dideshidro retinoles: La elevada estéreo- y regioselectividad observada en la hidrosililación interna de dideshidro retinol **35** permitiría, empleando un deuterossilano adecuado, preparar 11-*cis*-12-deutero-11-silil-retinol (**12-D-37**). La subsiguiente proto- o deuterodesililación (TBAF, THF, H<sub>2</sub>O ó D<sub>2</sub>O) permitiría acceder a 12-mono- y 11-*cis*-11,12-dideutero-retinol (**12-D-3** y **11,12-D<sub>2</sub>-3**, respectivamente). Del mismo modo, la deuterodesililación de **37** conduciría al retinol deuterado en posición 11, **11-D-3** (Esquema 132).



Esquema 132. Retrosíntesis propuesta para la preparación de 11-*cis*-deuteroretinoides.

b) Reacción de Hiyama: Dado que la semirreducción de **35** no permite el acceso a retinoides *trans*, los derivados deuterados de esta serie se sintetizarían por acoplamiento de Hiyama entre el yoduro triénico **13** y los (1*E*,3*E*)-dienilsilanos deuterados **15**, en las condiciones optimizadas en la primera parte de esta Tesis (Esquema 133). Los dienilsilanos **15** se prepararían a partir del eninol **26**, o de su análogo deuterado **5-D-26**, mediante hidro- ó deuteriosililación en las condiciones optimizadas en la segunda parte de la Tesis.



Esquema 133. Retrosíntesis propuesta para la preparación de *trans*-deuteroretinoides.

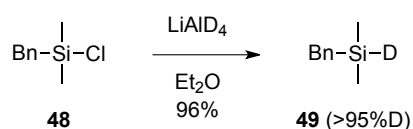


## 3.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 3.2.1. SÍNTESIS DE 11-*CIS*-DEUTERORETINOIDES

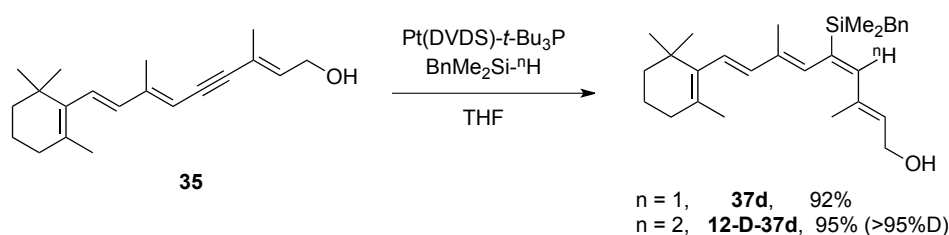
Las condiciones descritas previamente para la hidrosililación *syn* de 11,12-dideshidroretinol (**35**) [Pt(DVDS)-*t*-Bu<sub>3</sub>P, BnMe<sub>2</sub>SiH, THF], que condujeron a 11-*cis*-11-bencildimetilsililretinol (**37d**) en un excelente 92% de rendimiento, permitieron acceder también a su isotópomero 11-*cis*-11-bencildimetilsilil-12-deutero-retinol (**12-D-37d**) sin más que utilizar el correspondiente bencilsilano deuterado.

El bencildeuterodimetilsilano (**49**) se preparó en excelente rendimiento por reducción de bencilclorodimetilsilano comercial (**48**) con LiAlD<sub>4</sub>,<sup>225</sup> seguido de purificación por destilación (100 mmHg, 154 °C) (Esquema 134).



Esquema 134. Síntesis de bencildeuterodimetilsilano (**49**).

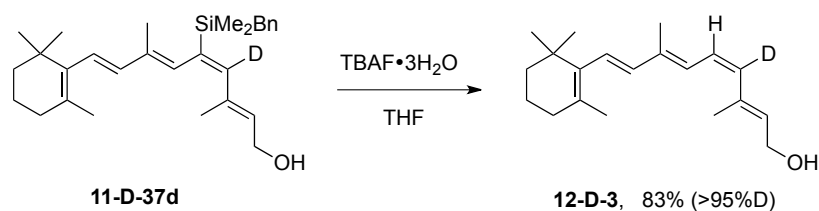
La reacción de **35** con **49**, en las condiciones que ya señaladas condujo a **12-D-37d** en excelente rendimiento y con un porcentaje de incorporación de deuterio >95% tal y como se determinó por la desaparición en el espectro de <sup>1</sup>H RMN de la señal correspondiente a H<sub>12</sub> (Esquema 135).



Esquema 135. Síntesis del deuterossililretinol **12-D-37d**.

La protodesilación de **12-D-37d** [TBAF•3H<sub>2</sub>O, THF] condujo al 12-deutero-11-*cis*-retinol (**12-D-3**) en un buen rendimiento (83%) (Esquema 136).

<sup>225</sup> Caseri, W.; Pregosin, P. S. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 356, 259.



Esquema 136. Síntesis de 12-deutero-11-*cis*-retinol (**12-D-3**).

Sin embargo, las deuterodesililaciones tanto de 11-*cis*-11-bencildimetilsililretinol (**37b**) como de 11-*cis*-12-deutero-11-bencildimetilsililretinol (**11-D-37d**) para dar 11-*cis*-11-deutero-retinol (**12-D-3**) y 11-*cis*-11,12-dideuteroretinol (**11,12-D<sub>2</sub>-3**) respectivamente, resultaron mucho más complicadas.

Se llevaron a cabo múltiples intentos (Tabla 38):

- La reacción de **37d** con TBAF comercial (el cual se encuentra trihidratado, TBAF • 3H<sub>2</sub>O) en THF seguida de elaboración con D<sub>2</sub>O, condujo a **11-D-3** en un excelente rendimiento (90%) y con un porcentaje de incorporación de deuterio bajo ( $\approx 60\%$ ).

- El empleo de TBAF secado previamente (TBAF•3H<sub>2</sub>O comercial tratado durante 48 h con moléculas sieves de 4 Å, con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ó mediante recrystalización<sup>226</sup>) y D<sub>2</sub>O como fuente de deuterio en la elaboración condujo al mismo resultado que TBAF comercial (90% y  $\approx 60\%$  de incorporación de D).

- El empleo del 11-*cis*-sililretinol protegido como tetrahidropiranyl éter **42d**, para evitar una posible interferencia del grupo hidroxilo en el porcentaje de incorporación de deuterio, no condujo a una mejora del resultado (78% y  $\approx 60\%$  de incorporación de D).

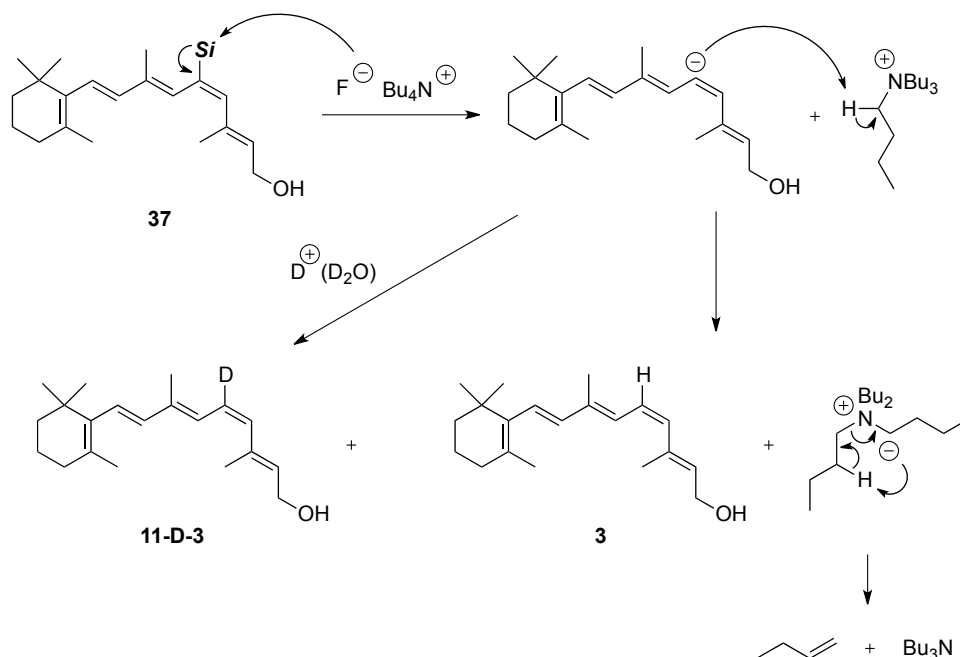
- El empleo de fuentes de ión fluoruro no hidratadas como AgF<sup>174</sup> en CD<sub>3</sub>OD condujo a la descomposición del producto de partida **37d**. El CsF,<sup>227</sup> en THF fue completamente inefectivo, recuperándose el producto de partida **37d**.

En el grupo de Deshong<sup>226</sup> se habían enfrentado a un problema similar al intentar la deuterodesililación de siloxanos arílicos, que atribuyeron a la posibilidad de que el anión vinílico generado en la desililación captase un protón en  $\alpha$  al nitrógeno cuaternario del TBAF, dando lugar a una protonación que competiría con la deuteración con D<sub>2</sub>O. La sal de amonio

<sup>226</sup> Seganish, W. M. *Development of aryl siloxane cross-coupling technology and its application to the synthesis of colchicine and allocolchicine derivatives*. PhD Dissertation, University of Maryland: College Park, 2005.

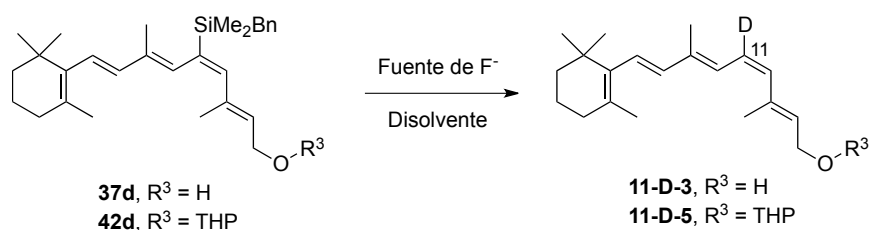
<sup>227</sup> Mills, R. J.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1565.

desprotonada sufriría posteriormente, una reacción de eliminación tipo Hoffman para generar tributilamina y 1-buteno (Esquema 137).



Esquema 137. Mecanismo de la reacción de protodesililación competitiva debida al TBAF.

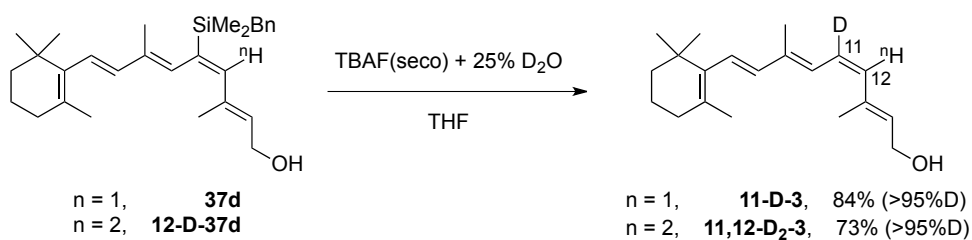
Con el objeto de evitar esta reacción competitiva se llevó a cabo un estudio detallado de la reacción de deuterodesililación de **37d** con TBAF seco en THF, añadiendo al medio de reacción cantidades controladas de agua pesada (5%, 10%, 25% y 50% de  $D_2O$  (g/g) con respecto al TBAF seco). La reacción transcurrió más lentamente (de 10 min. a 30 min.) pero los rendimientos continuaron siendo buenos y los porcentaje de incorporación de deuterio mejoraron notablemente. Las condiciones óptimas [25%  $D_2O$ ] condujeron a porcentajes de deuteración >95% en un rendimiento del 84% (Tabla 38).



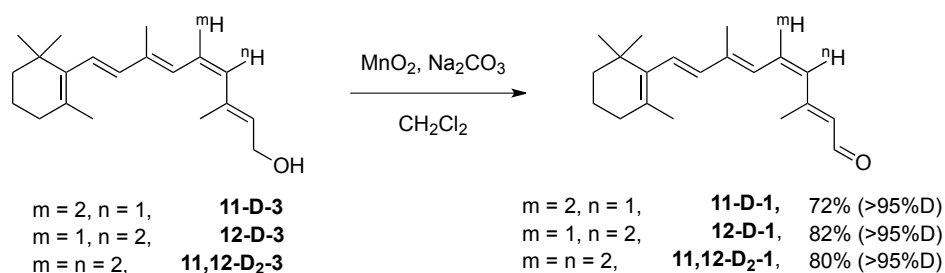
Silano	Fuente de F <sup>-</sup>	t (min.)	Producto	Rendimiento (%)	Deuteración (%D)
<b>37d</b>	AgF, CH <sub>3</sub> OD	30	-	Descomp.	-
	CsF, THF	60	<b>37d</b>	-	-
	TBAF•3H <sub>2</sub> O	10	<b>11-D-3</b>	90	60
	TBAF(seco)	10		90	60
	TBAF(seco) + 5% D <sub>2</sub> O	15		87	71
	TBAF(seco) + 10% D <sub>2</sub> O	25		91	83
	TBAF(seco) + 25% D <sub>2</sub> O	30		84	>95
	TBAF(seco) + 50% D <sub>2</sub> O	90		80	81
<b>42d</b>	TBAF•3H <sub>2</sub> O	10	<b>11-D-5</b>	78	60

Tabla 38. Deuterodesililación de los 11-*cis*-11-sililretinoides.

Utilizando estas condiciones optimizadas [TBAF(seco) + 25% D<sub>2</sub>O, THF, 30 min.], la deuterodesililación de los sililretinoides **37d** y **12-D-37d** condujo a los 11-*cis*-retinoides **11-D-3** y **11,12-D<sub>2</sub>-3** en rendimientos del 84 y del 73%, respectivamente, y también con elevado porcentaje de deuteración (>95%) (Esquema 138).

Esquema 138. Síntesis de los 11-*cis*-deuteroretinoides **11-D-3** y **11,12-D<sub>2</sub>-3**.

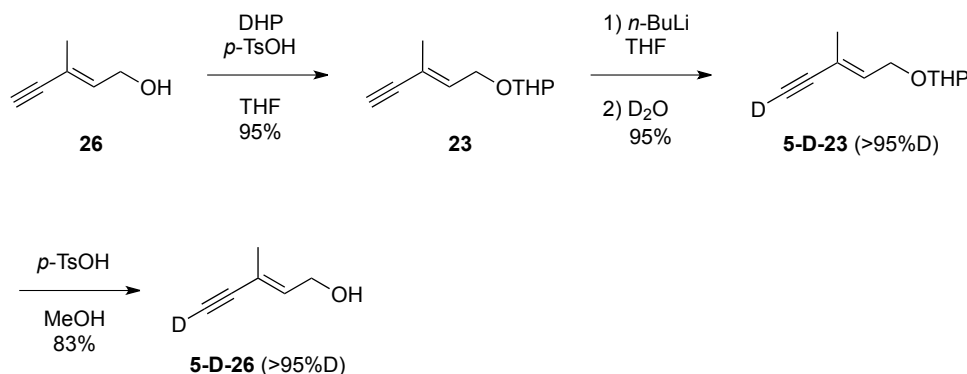
Como paso final se llevó a cabo la oxidación de los retinoides **11-D-3**, **12-D-3** y **11,12-D<sub>2</sub>-3** [MnO<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] en buenos rendimientos (72, 82 y 80%, respectivamente). En todos los casos se conservaron los porcentajes de deuteración (Esquema 139).

Esquema 139. Síntesis de los 11-*cis*-deuteroretinales **1**.

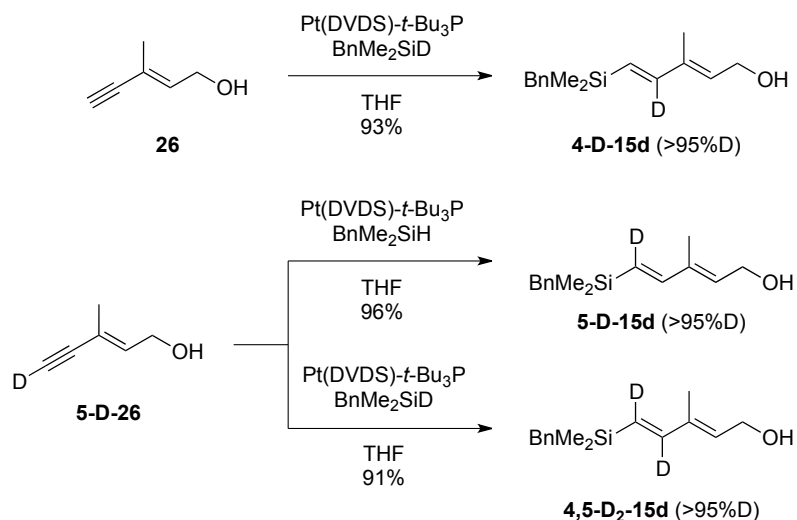
### 3.2.2. SÍNTESIS DE *TRANS*-DEUTERORETINOIDES

La síntesis de los *trans*-deuteroretinoides se llevó a cabo utilizando como etapa clave la reacción de Hiyama entre el yoduro triénico **13** y los (1*E*,3*E*)-dienilbencilsilanos **15**, deuterados en las posiciones adecuadas (Tabla 39).

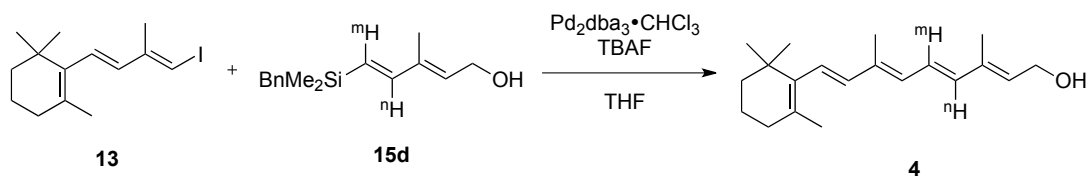
Los dienilsilanos **15** se sintetizaron a partir del eninol comercial **26** y de su derivado deuterado 5-D-**26**, que se preparó a su vez mediante protección de **26** como tetrahidropiranyl éter, metalación y atrapado del acetiluro con agua pesada para obtener **5-D-23** y posterior desprotección final, obteniéndose **5-D-26** en excelente rendimiento global y con un porcentaje de incorporación de deuterio superior al 95%, no observándose en <sup>1</sup>H RMN la señal correspondiente al protón del alquino (Esquema 140).

Esquema 140. Síntesis del eninol deuterado **5-D-26**.

La hidro(deutero)sililación regio- y estereoselectiva de **26** y **5-D-26** [Pt(DVDS)-*t*-Bu<sub>3</sub>P, BnMe<sub>2</sub>SiD ó BnMe<sub>2</sub>SiH, THF] condujo a los (1*E*,3*E*)-dienilsilanos **4-D-15**, **5-D-15** y **4,5-D<sub>2</sub>-15** en excelentes rendimientos (Esquema 141).


 Esquema 141. Síntesis de los (1*E*,3*E*)-dienilsilanos deuterados **15d**.

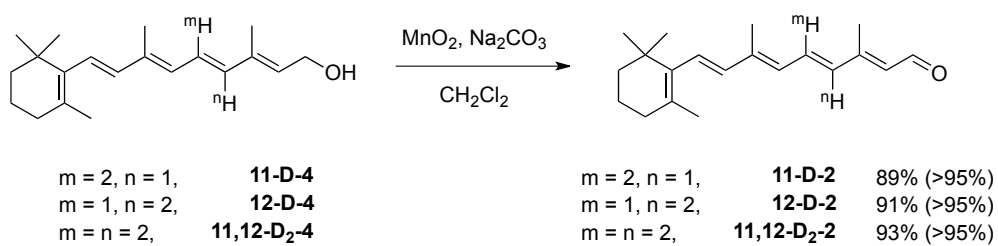
El acoplamiento de Hiyama de **5-D-15d**, **4-D-15d** y **4,5-D<sub>2</sub>-15d** con el yoduro triénico **13** [ $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ , TBAF, THF] transcurrió en excelentes rendimientos y manteniéndose el porcentaje de incorporación de deuterio (Tabla 39).



Silileninol	m	n	Producto	Rendimiento (%)	Deuteración (%D)
<b>5-D-15d</b>	2	1	<b>11-D-4</b>	80	>95
<b>4-D-15d</b>	1	2	<b>12-D-4</b>	82	>95
<b>4,5-D<sub>2</sub>-15d</b>	2	2	<b>11,12-D<sub>2</sub>-4</b>	78	>95

 Tabla 39. Síntesis de los *trans*-retinoides deuterados **4**.

Finalmente, la oxidación de los *trans*-deuteroretinoides **4** [ $\text{MnO}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ] condujo a los *trans*-deuteroretinales **2** (Esquema 142).

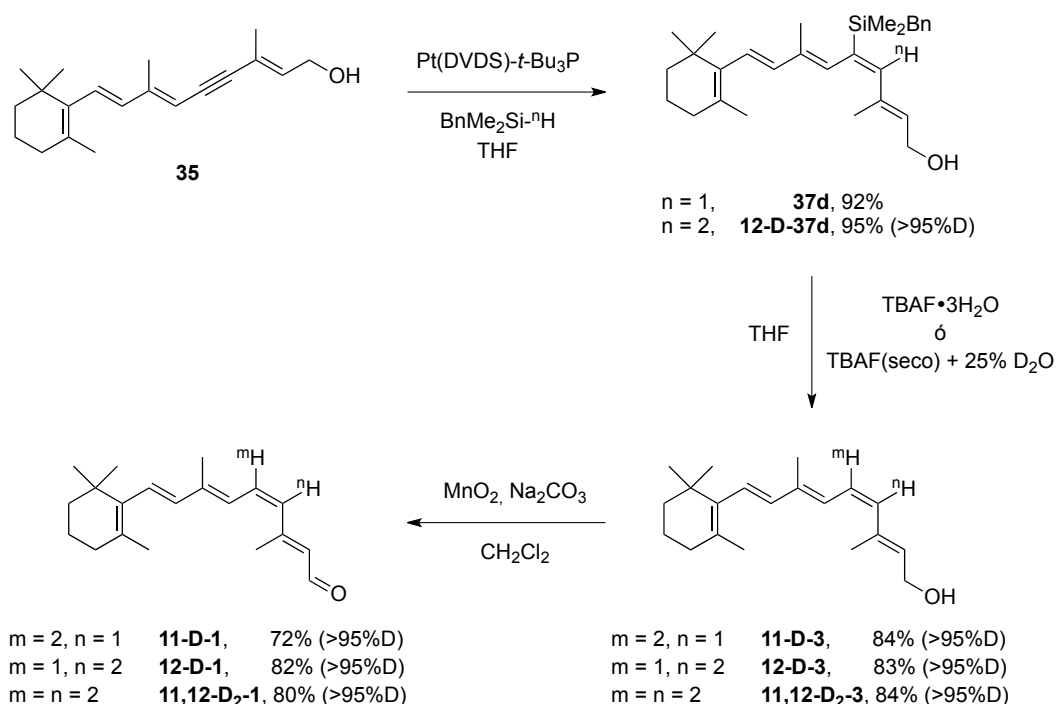


Esquema 142. Síntesis de los *trans*-deuteroretinales **2**.

### 3.3. CONCLUSIONES

Se han sintetizado *trans*- y 11-*cis*-retinoides deuterados en las posiciones 11, 12 ó 11,12 empleando las dos rutas estereoselectivas puestas a punto en los capítulos precedentes y que hacen uso de compuestos de silicio: reacción de Hiyama para la serie *trans*- y semirreducción mediante una secuencia hidrosililación-protodesililación para la serie 11-*cis*-.

La síntesis de 11-*cis*-retinales deuterados se inició con la deuterossililación del 11,12-dideshidro retinol (**35**) [Pt(DVDS)-*t*-Bu<sub>3</sub>P] y BnMe<sub>2</sub>SiD (**49**) para obtener **12-D-37d** con un porcentaje de incorporación de deuterio del 95%. La protodesililación de **12-D-37d** en condiciones estándar [TBAF•3H<sub>2</sub>O, THF] condujo a 12-deuteroretinol (**12-D-3**). La deuterodesililación de **37d** y **12-D-37d** se presentó más problemática, pero el empleo de TBAF(seco) + 25% D<sub>2</sub>O en THF permitió obtener 11-deutero-11-*cis*-retinol (**11-D-3**) y 11,12-dideutero-11-*cis*-retinol (**11,12-D<sub>2</sub>-3**) respectivamente, en buenos rendimientos y elevados porcentajes de deuteración. Finalmente, la oxidación de los deuteroretinoles **3** [MnO<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] condujo a los 11-*cis*-deuteroretinales **11-D-1**, **12-D-1** y **11,12-D<sub>2</sub>-1**, en buenos rendimientos (Esquema 143).

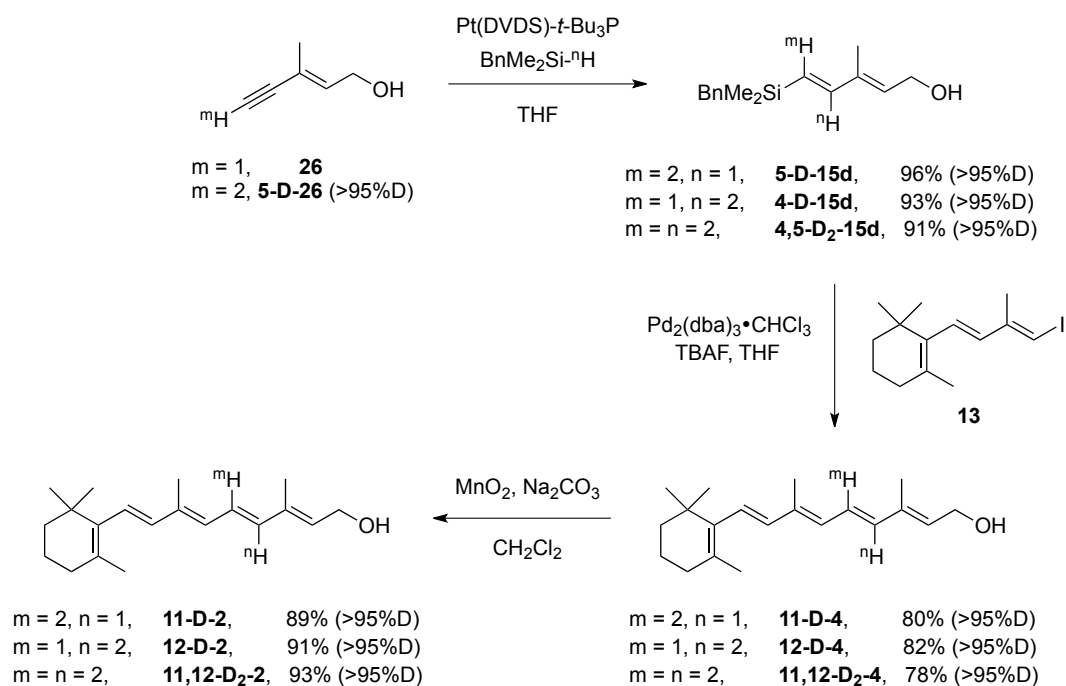


Esquema 143. Síntesis de los 11-*cis*-deuteroretinoides **1**.

Para la síntesis de los *trans*-retinoides deuterados se prepararon previamente los (1*E*,3*E*)-dienilsilanos **15d** por hidro ó deuterossililación del eninol **26** y/o su isotópomo **5-D-26**. El subsiguiente acoplamiento de Hiyama [Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>•CHCl<sub>3</sub>, TBAF, THF] transcurrió con



rendimientos en torno al 80% y manteniendo el porcentaje de deuteración, al igual que la etapa de oxidación [ $\text{MnO}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ] para obtener los deuteroretinales **11-D-2**, **12-D-2** y **11,12-D<sub>2</sub>-2** (Esquema 144).



Esquema 144. Síntesis de los *trans*-deuteroretinales **2**.



### **III. Experimental**



## 1. MÉTODOS GENERALES.

Los disolventes se secaron de acuerdo con métodos standard y se destilaron antes de su uso.<sup>228</sup> Todos los demás reactivos utilizados fueron compuestos comerciales de la pureza más elevada disponible. Las reacciones se llevaron a cabo en vidrio previamente secado a la llama y con agitación magnética. El seguimiento de las reacciones se realizó por cromatografía en capa fina (revelada por tñido con disolución de ácido fosfomolibdico en etanol al 10%, seguido de calentamiento). Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón (<sup>1</sup>H) y carbono (<sup>13</sup>C) se realizaron usando CDCl<sub>3</sub> como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm), usando tetrametilsilano como referencia interna. Las señales de <sup>13</sup>C se asignaron con la ayuda de una secuencia de pulsos DEPT. La asignación completa se basó en experimentos de RMN bidimensional (HSQC y gHMBC) y experimentos NOE y NOESY. Los desplazamientos químicos de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de todos los compuestos sintetizados se encuentran recogidos en tablas al final de la parte experimental. Los productos finales fueron confirmados por medidas de masas de alta y baja resolución y en algunos casos mediante espectroscopía de infrarojo.

## 2. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Todas las disoluciones empleadas se desoxigenaron mediante burbujeo de argon durante 15 minutos. A menos que se indique lo contrario, las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argon y con agitación magnética. Las reacciones de acoplamiento y de desililación, así como la purificación cromatográfica de los retinoides se llevaron a cabo en ausencia de luz.

Los compuestos: 2-[(1'*E*,3'*E*)-3'-metil-4'-yodobuta-1',3'-dien-1'-il]-1,3,3-trimetilciclohex-1-eno (**13**), 2-[(1'*E*,3'*E*)-4'-yodobuta-1',3'-dien-1'-il]-1,3,3-trimetilciclohex-1-eno (**13'**), (1*E*,3*E*)-2-metil-1-trifluorometanosulfonilo-4-(2',6',6'-trimetilciclohex-1'-en-1'-il)buta-1,3-dieno (**14**), (1*E*,3*E*)-4-(2',6',6'-trimetilciclohex-1-en-1'-il)-buta-1,3-dien-1-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (**18**), 2-[(*E*)-but-1'-en-3'-in-1'-il]-1,3,3-trimetilciclohex-1-eno (**19**), (*E*)-2-metil-4-(2',6',6'-trimetilciclohex-1'-en-1'-il)but-2-enal (**20**), 2-[(2*E*,4*E*)-3-metil-5-yodopenta-2,4-dien-1-il]oxi]tetrahydro-2*H*-pirano (**24**), 2-[(2*E*,4*E*)-5-yodopenta-2,4-dien-1-il]oxi]tetrahydro-2*H*-pirano (**24'**), 2-[(2*E*,4*Z*)-3-metil-5-yodopenta-2,4-dien-1-il]oxi]tetrahydro-2*H*-pirano (**25**), (2*E*,4*E*)-3-metil-5-yodopenta-2,4-dien-1-ol (**50**) y

<sup>228</sup> Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*; 4th Ed.; Elsevier: Oxford, 1996.

(2*E*,4*E*)-5-yodopenta-2,4-dien-1-ol (**50'**) se generaron de acuerdo con los procedimientos previamente descritos.<sup>76,229</sup>

**(*E*)-2-[(3-Metilpent-2-en-4-in-1-il)oxi]tetrahidro-2*H*-pirano (**23**).**

Sobre una disolución de (*E*)-3-metilpent-2-en-4-in-1-ol (**26**) (2.50 g, 26.0 mmol) en THF (33 mL), se añadieron dihidropirano (DHP) (3.4 mL, 39.0 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH) (49.5 mg, 0.260 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (30 mL) y la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disoluciones saturadas de NaHCO<sub>3</sub> (2x25 mL) y de NaCl (2x25 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 95:5 hexano/AcOEt) obteniéndose 4.46 g (94%) de un aceite incoloro identificado como el compuesto **23**.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.4-1.8 (m, 6H), 1.80 (s, 3H), 2.80 (s, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.94 (dd, *J* = 7.2, 13.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.2, 13.2 Hz, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 6.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 17.4 (CH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 62.8 (CH<sub>2</sub>), 75.0 (C), 85.8 (CH), 97.7 (CH), 120.0 (C), 134.9 (CH) ppm. IR (CH<sub>3</sub>Cl): ν 3294 (f, ≡C-H), 2943 (f, C-H) cm<sup>-1</sup>. EM (ESI) *m/z* (%): 181 (M<sup>+</sup>+1, 100), 163 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 48). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>: 181.1229; encontrada: 181.1222.

**(*E*)-2-[(5-Deutero-3-metilpent-2-en-4-in-1-il)oxi]tetrahidro-2*H*-pirano (**5-D-23**).**

Sobre una disolución de (*E*)-2-[(3-metilpent-2-en-4-in-1-il)oxi]tetrahidro-2*H*-pirano (**23**) (500 mg, 2.77 mmol) en THF (10 mL), a -78 °C y bajo argón, se añadió gota a gota *n*-BuLi (1.6 M, 2.08 mL, 3.33 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. Pasado este tiempo se dejó ir a temperatura ambiente durante 10 min, se adicionó D<sub>2</sub>O (5 mL) y se extrajo con éter etílico (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron y se concentraron. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 95:5 hexano/AcOEt) obteniéndose 478 mg (95%) de un aceite que se identificó como el compuesto **5-D-23** (>95% 5-D determinado por <sup>1</sup>H RMN).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.4-1.8 (m, 6H), 1.81 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.10 (dd, *J* = 6.8, 13.3 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 6.8, 13.3 Hz, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 6.04 (t, *J*

---

<sup>229</sup> a) de Lera, A. R.; Torrado, A.; Iglesias, B.; López, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6205. b) Torrado, A.; Iglesias, B.; López, S.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **1995**, 51, 2435.

= 6.8 Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17.4 ( $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 62.0 ( $\text{CH}_2$ ), 62.9 ( $\text{CH}_2$ ), 66.7 (C), 97.9 (CH), 120.2 (C), 135.0 (CH) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 204 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 11), 167 ( $\text{M}^+ + \text{Na-Me}$ , 100), 105 ( $\text{M}^+ + \text{Na-OTHP}$ , 53). EMAR (ESI-TOF): Calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{DNaO}_2$ : 204.1105; encontrada: 204.1114.

**(*E*)-2-[(Pent-2-en-4-in-1-il)oxi]tetrahidro-2H-pirano (**23'**).**

Sobre una disolución de (*E*)-pent-2-en-4-in-1-ol (**26'**) (4.80 g, 70.6 mmol) en THF (87 mL), se añadieron DHP (9.01 mL, 103.7 mmol) y *p*-TsOH (114 mg, 0.705 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 mL) y la fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disoluciones saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  (2x40 mL) y de NaCl (2x30 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 95:5 hexano/AcOEt) obteniéndose 10.6 g (rendimiento cuantitativo) de un aceite incoloro identificado como el compuesto **23'**.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.4-1.8 (m, 6H), 2.83 (s, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.94 (ddd,  $J = 1.9, 4.9, 14.6$  Hz, 1H), 4.19 (ddd,  $J = 1.9, 4.9, 14.6$  Hz, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 5.66 (dt,  $J = 1.9, 15.9$  Hz, 1H), 6.32 (dt,  $J = 4.9, 15.9$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  18.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 61.7 ( $\text{CH}_2$ ), 66.0 ( $\text{CH}_2$ ), 77.5 (C), 81.5 (CH), 97.6 (CH), 109.7 (CH), 141.2 (CH) ppm. EM (IQ)  $m/z$  (%): 167 ( $\text{M}^+ + 1$ , 13), 85 ( $\text{M}^+ - \text{OTHP}$ , 100). EMAR (ESI): Calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2$ : 167.1072; encontrada: 167.1067.

**(*E*)-5-Deutero-3-metilpent-2-en-4-in-1-ol (**5-D-26**).**

Sobre una disolución de (*E*)-2-[(5-deutero-3-metilpent-2-en-4-in-1-il)oxi]tetrahidro-2H-pirano (**5-D-23**) (440 mg, 1.33 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió ácido *p*-toluensulfónico (20 mg, 0.122 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min a ta. Se añadieron 15 mL de disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con éter etílico (3x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  (2x15 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 70:30 hexano/AcOEt) obteniéndose 196 mg (83%) de un aceite identificado como el compuesto **5-D-26** (>95% 5-D determinado por  $^1\text{H}$  RMN).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.81 (s, 3H), 4.20 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 6.04 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17.2 ( $\text{CH}_3$ ), 58.8 ( $\text{CH}_2$ ), 85.7 (C), 119.5 (C), 136.9 (CH) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 120 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 67), 104 ( $\text{M}^+ + \text{Na-OH}$ , 100). EMAR (ESI-TOF): Calculada para  $\text{C}_6\text{H}_7\text{DNaO}$ : 120.1333; encontrada: 97.1334.

**Bencildeuterodimetilsilano (49).**

Sobre una disolución de  $\text{LiAlD}_4$  (1.0 M en  $\text{Et}_2\text{O}$ , 23.8 mL, 23.8 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (32 mL) enfriada a 0 °C bajo argón se goteó bencilclorodimetilsilano (**48**) (4.00 g, 21.7 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) y se extrajo con éter etílico (3x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron y se concentraron. El crudo resultante se purificó por destilación (100 mmHg, 153-155 °C) obteniéndose 3.2 g (96%) de un aceite que se identificó como bencildeuterodimetilsilano (**49**) (>95% Si-D determinado por  $^1\text{H}$  RMN).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.05 (s, 6H), 2.17 (s, 2H), 7.0-7.1 (m, 3H), 7.2-7.3 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -4.9 (2x $\text{CH}_3$ ), 24.0 ( $\text{CH}_2$ ), 124.1 (CH), 128.0 (2xCH), 128.2 (2xCH), 139.9 (C) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 152 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100), 137 ( $\text{M}^+ + 1 - \text{Me}$ , 45). EMAR (ESI-TOF): Calculada para  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{DSi}$ : 152.1006; encontrada: 152.1001.

**Procedimientos generales para la síntesis de los (1E,3E)-dienilsilanos 15 y 16:**

*Método A. Hidrosililación de eninos catalizada por metales de transición:* Sobre una disolución de  $\text{Pt}(\text{DVDS})$  (0.1 M en xilenos,  $5 \times 10^{-3}$  equiv.) y  $t\text{-Bu}_3\text{P}$  ( $5 \times 10^{-3}$  equiv.) en THF (3 mL/mmol) se añadió el silano ( $\text{H-Si}$  ó **49**) (1.0-1.5 equiv.), gota a gota, y la mezcla se agitó durante 30 min a ta. Se añadió una disolución de (*E*)-2-[(3-metilpent-2-en-4-in-1-il)oxi]tetrahydro-2*H*-pirano (**23**), (*E*)-2-[(pent-2-en-4-in-1-il)oxi]tetrahydro-2*H*-pirano (**23'**), (*E*)-3-metilpent-2-en-4-in-1-ol (**26**) ó (*E*)-5-deutero-3-metilpent-2-en-4-in-1-ol (**5-D-26**). (1 equiv.) en THF ó tolueno durante 10 min y la mezcla de reacción se agitó durante 1-10 h a ta ó 100 °C. El disolvente se eliminó a vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexano/ $\text{AcOEt}$ ), obteniéndose los compuestos **16a-l**, **16'a-l**, **15d**, **4-D-15d**, **5-D-15d** ó **4,5-D<sub>2</sub>-15d**, respectivamente, como aceites amarillos.

*Método B. Sililación de dienilyoduros catalizada por paladio:* Sobre una disolución de silano ( $\text{H-Si}$ ) (1.0-1.5 equiv.), KOAc (3 equiv.) y 2-[(*2E,4E*)-3-metil-5-yodopenta-2,4-dien-1-il)oxi]tetrahydro-2*H*-pirano (**24**) ó 2-[(*2E,4E*)-5-yodopenta-2,4-dien-1-il)oxi]tetrahydro-2*H*-pirano (**24'**) (1 equiv.) en NMP (20 mL/mmol) se añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CH}_3\text{Cl}$  ( $1.5 \times 10^{-2}$  equiv.) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  y la fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y disolución saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron. Este método no condujo, en ninguno de los casos, probados a los productos deseados.

*Method C. Intercambio halógeno-litio en dienilyoduros seguido del atrapado con electrófilos de silicio:* Sobre a una disolución de 2-[(*2E,4E*)-3-metil-5-yodopenta-2,4-dien-1-



il)oxi]tetrahidro-2*H*-pirano (**24**) ó 2-[[[(2*E*,4*E*)-5-yodopenta-2,4-dien-1-il]oxi]tetrahidro-2*H*-pirano (**24'**) (1 equiv.) en Et<sub>2</sub>O (3 mL/mmol) enfriada a -78 °C se añadió, durante 10 min, *n*-BuLi (2.5 M en hexano, 1.3 equiv.) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadió a continuación, a -78 °C, una disolución de hexametilcyclotrisiloxano o clorometilsilaciclobutano (1.5 equiv.) en Et<sub>2</sub>O (1 mL) y se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 4-6 h. La disolución se enfrió a 0 °C y se añadió H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O y disolución saturada de NaCl, se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron. El crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt) obteniéndose los compuestos **16b-c** ó **16'b-c**, respectivamente.

**(1*E*,3*E*)-1-Etoxidimetilsilil-3-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (16a).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 90 µL, 9x10<sup>-3</sup> mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (2 µL, 8x10<sup>-3</sup> mmol), etoxidimetilsilano (439 µL, 3.19 mmol) y **23** (300 mg, 1.66 mmol) en THF (5 mL) durante 1 h generó, después de purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 85:10 hexano/AcOEt), el compuesto **16a** (434 mg, 92%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.17 (s, 6H), 1.16 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.5-1.9 (m, 6H), 1.80 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.63 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.14 (dd, *J* = 12.9, 7.1 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 12.9, 6.6 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.71 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -1.8 (2xCH<sub>3</sub>), 12.0 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 58.3 (CH<sub>2</sub>), 62.0 (CH<sub>2</sub>), 63.5 (CH<sub>2</sub>), 97.7 (CH), 124.9 (CH), 130.0 (CH), 137.7 (C), 149.5 (CH) ppm. EM (IQ) *m/z* (%): 285 (M<sup>+</sup>+1, 7), 284 (3), 243 (15), 183 (100). EMAR (IQ): Calculada para C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>Si, 284.1807; encontrada: 284.1813.

**(1*E*,3*E*)-1-Etoxidimetilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (16'a).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 45 µL, 5x10<sup>-3</sup> mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (1 µL, 4x10<sup>-3</sup> mmol), etoxidimetilsilano (247 µL, 1.80 mmol) y **23'** (150 mg, 0.90 mmol) en THF (5 mL) durante 1 h generó, después de purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 85:10 hexano/AcOEt), el compuesto **16'a** (206 mg, 85%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.18 (s, 6H), 1.17 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.5-1.8 (m, 6H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.65 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.09 (dd, *J* = 14.2, 6.9 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 14.2, 6.6 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 5.85 (dt, *J* = 15.1, 6.7 Hz Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 15.1, 10.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 18.5, 10.1 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -1.7 (2xCH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 58.3

(CH<sub>2</sub>), 62.0 (CH<sub>2</sub>), 66.8 (CH<sub>2</sub>), 97.7 (CH), 131.1 (CH), 131.4 (CH), 134.6 (CH), 145.1 (CH) ppm. EM (IQ) *m/z* (%): 271 (M<sup>+</sup>+1, 2), 169 (18), 85 (100). EMAR (IQ): Calculada para C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>Si, 271.1729; encontrada: 271.1728.

**Dimetil (1*E*,3*E*)-3-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dienil silanol (16b).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 150 μL, 1.5x10<sup>-2</sup> mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (4 μL, 1.5x10<sup>-2</sup> mmol), etoxidimetilsilano (755 μL, 5.49 mmol) y **23** (500 mg, 2.77 mmol) en THF (5 mL) generó, después de hidrólisis ácida [CH<sub>3</sub>CN, 1.0 M HOAc/NaOAc buffer, pH = 5, 12 h] y cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 85:15 hexano/AcOEt), el compuesto **16b** (632 mg, 89%).

*Método C:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de **24** (100 mg, 0.32 mmol) en dietil éter (2 mL) con *n*-BuLi (2.5 M en hexano, 256 μL, 0.64 mmol) a -78 °C, seguido del atrapado del resultante anión con una disolución de hexametildiclotrisiloxano (24 mg, 0.11 mmol) en dietil éter (1 mL) generó, después de agitación durante 6 h y cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 85:15 hexano/AcOEt), el compuesto **16b** (65 mg, 80%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.19 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 4.16 (dd, *J* = 13.0, 7.2 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 13.0, 6.2 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.70 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.1 (2xCH<sub>3</sub>), 12.0 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 62.1 (CH<sub>2</sub>), 63.6 (CH<sub>2</sub>), 97.8 (CH), 126.3 (CH), 129.9 (CH), 137.7 (C), 148.9 (CH) ppm. EM (IQ) *m/z* (%): 257 (M<sup>+</sup>+1, 1), 155 (81), 85 (100). EMAR (IQ): Calculada para C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>Si, 257.1572; encontrada: 257.1570.

**Dimetil (1*E*,3*E*)-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dienil silanol (16'b).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 75 μL, 8x10<sup>-3</sup> mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (2 μL, 8x10<sup>-3</sup> mmol), etoxidimetilsilano (414 μL, 3.01 mmol) y **23'** (250 mg, 1.56 mmol) en THF (3 mL) generó, después de hidrólisis ácida [CH<sub>3</sub>CN, 1.0 M HOAc/NaOAc buffer, pH = 5, 12 h] y cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 85:15 hexano/AcOEt), el compuesto **16'b** (313 mg, 85%).

*Método C:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de **24'** (100 mg, 0.34 mmol) en dietil éter (2 mL) con *n*-BuLi (2.5 M en hexano, 238 μL, 0.60 mmol) a -78 °C durante 1 h, seguido del atrapado del anión resultante con una disolución de hexametildiclotrisiloxano (25 mg, 0.11 mmol) en dietil éter (1 mL) generó, después de 6 h de

agitación y purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 85:15 hexano/AcOEt), el compuesto **16'b** (61 mg, 74%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.15 (s, 6H), 1.4-1.9 (m, 6H), 3.26 (s, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 13.2, 6.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 5.7-5.8 (m, 1H), 6.21 (dd, *J* = 15.0, 10.5 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 18.4, 10.5 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -0.1 (2xCH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 61.8 (CH<sub>2</sub>), 66.8 (CH<sub>2</sub>), 97.7 (CH), 131.0 (CH), 132.5 (CH), 134.6 (CH), 144.3 (CH) ppm. IR (CH<sub>3</sub>Cl): ν 3407 (d, O-H), 2951 (f, CH). EM (ESI) *m/z* (%): 265 (M<sup>+</sup>+Na, 1), 243 (M<sup>+</sup>+1, 1), 233 (17), 149 (73), 102 (100). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>3</sub>Si, 265.1235; encontrada: 265.1231.

**(1E,3E)-3-Metil-1-metilsilaciclobutil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (16c).**

Método C: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de **24** (200 mg, 0.65 mmol) en dietil éter (2 mL) con *n*-BuLi (2.5 M en hexano, 325 μL, 0.81 mmol) a -78 °C, seguido del atrapado del anión resultante con una disolución de clorometilsilaciclobutano (119 μL, 0.97 mmol) en dietil éter (1 mL) generó, después de 4 h de agitación y purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 95:5 hexano/AcOEt), el compuesto **16c** (148 mg, 86%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.35 (s, 3H), 0.9-1.1 (m, 4H) 1.5-1.8 (m, 6H), 1.81 (s, 3H), 2.0-2.2 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.20 (dd, *J* = 12.9, 7.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 12.9, 6.2 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.74 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -1.8 (CH<sub>3</sub>), 12.1 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (2xCH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 62.2 (CH<sub>2</sub>), 63.7 (CH<sub>2</sub>), 97.9 (CH), 125.9 (CH), 129.9 (CH), 137.8 (C), 149.3 (CH) ppm. EM (ESI) *m/z* (%): 289 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 267 (M<sup>+</sup>+1, 33), 165 (42). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Si, 267.1780; encontrada: 267.1777.

**(1E,3E)-1-Metilsilaciclobutil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (16'c).**

Método C: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de **24'** (150 mg, 0.51 mmol) en dietil éter (2 mL) con *n*-BuLi (2.5 M en hexano, 255 μL, 0.64 mmol) a -78 °C, seguido del atrapado del anión resultante con una disolución de clorometilsilaciclobutano (94 μL, 0.76 mmol) en dietil éter (1 mL) generó, después de 4 h de agitación y purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 95:5 hexano/AcOEt), el compuesto **16'c** (123 mg, 96%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.34 (s, 3H), 0.9-1.1 (m, 4H), 1.4-1.9 (m, 6H), 2.0-2.2 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.04 (dd,  $J = 13.4, 6.6$  Hz, 1H), 4.28 (dd,  $J = 13.4, 5.6$  Hz, 1H), 4.6-4.7 (m, 1H), 5.87 (dt,  $J = 15.2, 6.1$  Hz, 1H), 6.00 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H), 6.32 (dd,  $J = 15.2, 10.1$  Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J = 18.3, 10.1$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -1.8 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 18.1 ( $\text{CH}_2$ ), 19.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 62.1 ( $\text{CH}_2$ ), 66.9 ( $\text{CH}_2$ ), 97.8 (CH), 131.2 (CH), 132.0 (CH), 134.7 (CH), 144.8 (CH) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 275 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 3), 253 ( $\text{M}^+ + 1$ , 1), 245 (100). EMAR (ESI): Calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NaO}_2\text{Si}$ , 275.1443; encontrada: 275.1445.

**(1E,3E)-1-Bencildimetilsilil-3-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-diene (16d).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 50  $\mu\text{L}$ ,  $5\times 10^{-3}$  mmol),  $t\text{-Bu}_3\text{P}$  (1  $\mu\text{L}$ ,  $4\times 10^{-3}$  mmol), bencildimetilsilano (229  $\mu\text{L}$ , 1.45 mmol) y **23** (200 mg, 1.11 mmol) en THF (3 mL) durante 1 h, generó, después de 1h de agitación y de purificación mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 95:5 hexano/AcOEt), el compuesto **16d** (355 mg, 97%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.07 (s, 6H), 1.5-1.6 (m, 6H), 1.70 (s, 3H), 2.11 (s, 2H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.18 (dd,  $J = 12.9, 7.2$  Hz, 1H), 4.38 (dd,  $J = 12.9, 6.2$  Hz, 1H), 4.62 (t,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 5.70 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 5.80 (d,  $J = 18.9$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 18.9$  Hz, 1H), 6.9-7.0 (m,  $2\times\text{ArH}$ ), 7.0-7.1 (m, ArH), 7.1-7.2 (m,  $2\times\text{ArH}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -3.3 ( $2\times\text{CH}_3$ ), 12.0 ( $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 62.1 ( $\text{CH}_2$ ), 63.6 ( $\text{CH}_2$ ), 97.8 (CH), 123.8 (ArCH), 125.8 (CH), 127.9 ( $2\times\text{ArCH}$ ), 128.1 ( $2\times\text{ArCH}$ ), 129.2 (CH), 137.8 (C), 139.8 (ArC), 148.6 (CH) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 353 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 44), 331 ( $\text{M}^+ + 1$ , 2), 149 (100). EMAR (ESI): Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NaO}_2\text{Si}$ , 353.1912; encontrada: 353.1907.

**(2E,4E)-5-(Bencildimetilsilil)-3-metilpenta-2,4-dien-1-ol (15d).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 50  $\mu\text{L}$ ,  $5\times 10^{-3}$  mmol),  $t\text{-Bu}_3\text{P}$  (1  $\mu\text{L}$ ,  $4\times 10^{-3}$  mmol), bencildimetilsilano (229  $\mu\text{L}$ , 1.45 mmol) y (*E*)-3-metilpent-2-en-4-in-1-ol (**26**) (107 mg, 1.11 mmol) en THF (2 mL) generó, después de 1 h de agitación y de purificación mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 70:30 hexano/AcOEt), el compuesto **15d** (284 mg, 97%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.07 (s, 6H), 1.78 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 4.39 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 5.69 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 5.80 (d,  $J = 18.9$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 18.9$  Hz, 1H), 6.9-7.1 (m, 3H), 7.1-7.2 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -3.7 ( $2\times\text{CH}_3$ ), 11.9 ( $\text{CH}_3$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 59.6 ( $\text{CH}_2$ ), 123.5 (CH), 125.5 (CH), 127.6 ( $2\times\text{CH}$ ), 127.8 ( $2\times\text{CH}$ ), 128.9 (CH), 137.5 (C),

139.5 (C), 148.4 (CH) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%) 269 ( $M^+Na$ , 44), 98 (100). EMAR (ESI): Calculada para  $C_{15}H_{22}NaOSi$ : 269.4098; encontrada: 269.4097.

**(2E,4E)-5-(Bencildimetilsilil)-5-deutero-3-metilpenta-2,4-dien-1-ol (5-D-15d).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 166  $\mu$ L,  $1.66 \times 10^{-2}$  mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (50  $\mu$ L,  $1.66 \times 10^{-2}$  mmol), bencildimetilsilano (429  $\mu$ L, 2.48 mmol) y (*E*)-5-deutero-3-metilpent-2-en-4-in-1-ol (**5-D-26**) (300 mg, 1.66 mmol) en THF (6 mL) generó, después de 1 h de agitación y de purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70:30 hexano/AcOEt), el compuesto **5-D-15d** (527 mg, 96%) (>95% 5-D determinado por <sup>1</sup>H RMN).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.07 (s, 6H), 1.77 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 4.31 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 5.70 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.0-7.1 (m, 1H), 7.1-7.2 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -3.4 (2xCH<sub>3</sub>), 12.0 (CH<sub>3</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 59.6 (CH<sub>2</sub>), 124.0 (CH), 128.1 (2xCH), 128.2 (2xCH), 131.4 (CH), 137.4 (C), 140.0 (C), 148.5 (CH) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 270 ( $M^+Na$ , 65), 149 (100). EMAR (ESI-TOF): Calculada para  $C_{15}H_{21}DNaOSi$ , 270.1395; encontrada: 270.1387.

**(2E,4E)-5-(Bencildimetilsilil)-4-deutero-3-metilpenta-2,4-dien-1-ol (4-D-15d).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 208  $\mu$ L,  $2.08 \times 10^{-2}$  mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (40  $\mu$ L,  $2.08 \times 10^{-2}$  mmol), bencildeuterodimetilsilano (**49**) (498  $\mu$ L, 3.12 mmol) y (*E*)-3-metilpent-2-en-4-in-1-ol (**26**) (200 mg, 2.08 mmol) en THF (4 mL) durante 1 h generó, después de purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70:30 hexano/AcOEt), el compuesto **4-D-15d** (479 mg, 93%) (>95% 4-D determinado por <sup>1</sup>H RMN).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.07 (s, 6H), 1.77 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 4.30 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 5.70 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.0-7.1 (m, 1H), 7.1-7.2 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -3.4 (2xCH<sub>3</sub>), 12.1 (CH<sub>3</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 59.7 (CH<sub>2</sub>), 124.0 (CH), 126.4 (CH), 128.1 (2xCH), 128.2 (2xCH), 131.4 (CH), 137.3 (C), 139.9 (C) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 286 ( $M^+K$ , 15), 149 (100). EMAR (ESI-TOF): Calculada para  $C_{15}H_{21}DKOSi$ , 286.1134; encontrada: 286.1130.

**(2E,4E)-5-(Bencildimetilsilil)-4,5-dideutero-3-metilpenta-2,4-dien-1-ol (4,5-D<sub>2</sub>-15d).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 432  $\mu$ L,  $1.66 \times 10^{-2}$  mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (50  $\mu$ L,  $1.66 \times 10^{-2}$  mmol), bencildeuterodimetilsilano (**49**) (166  $\mu$ L, 2.48 mmol) y (*E*)-5-deutero-3-metilpent-2-en-4-in-1-ol (**5-D-26**) (300 mg, 1.66

mmol) en THF (0.3 M) durante 1 h generó, después de purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70:30 hexano/AcOEt), el compuesto **4,5-D<sub>2</sub>-15d** (501 mg, 91%) (>95% 4,5-D<sub>2</sub> determinado por <sup>1</sup>H RMN).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.07 (s, 6H), 1.77 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 4.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.69 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.9-7.1 (m, 3H), 7.1-7.2 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -3.3 (2xCH<sub>3</sub>), 12.1 (CH<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 59.6 (CH<sub>2</sub>), 124.0 (CH), 128.1 (2xCH), 128.2 (2xCH), 131.4 (CH), 137.4 (C), 140.0 (C) ppm. EM (ESI-TOF) *m/z* (%): 271 (M<sup>+</sup>+Na, 68), 149 (100). EMAR (ESI-TOF): Calculada para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>D<sub>2</sub>NaOSi, 271.1458; encontrada: 271.1451.

**(1E,3E)-1-Bencildimetilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (16'd).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 50 μL, 5x10<sup>-3</sup> mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (1 μL, 4x10<sup>-3</sup> mmol), bencildimetilsilano (253 μL, 1.60 mmol) y **23'** (200 mg, 1.20 mmol) en THF (4 mL) durante 1 h generó, después de purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 95:5 hexano/AcOEt), el compuesto **16'd** (369 mg, 97%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.04 (s, 6H), 1.5-1.6 (m, 6H), 2.13 (s, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.01 (dd, *J* = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 13.2, 5.4 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.68 (dt, *J* = 15.2, 5.9 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 15.2, 10.1 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 18.2, 10.1 Hz, 1H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.0-7.1 (m, 1H), 7.1-7.2 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -3.3 (2xCH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 62.1 (CH<sub>2</sub>), 63.6 (CH<sub>2</sub>), 97.8 (CH), 123.9 (CH), 128.0 (2xCH), 128.1 (2xCH), 130.4 (CH), 132.1 (CH), 134.9 (CH), 139.8 (C), 144.4 (CH) ppm. EM (ESI) *m/z* (%): 317 (M<sup>+</sup>+1, 17), 149 (75), 85 (100). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>Si, 317.1936; encontrada: 317.1930.

**(1E,3E)-1-Diisopropilsilil-3-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (16e).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 30 μL, 3x10<sup>-3</sup> mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (1 μL, 4x10<sup>-3</sup> mmol), diisopropilsilano (96 mg, 0.83 mmol) y **23** (100 mg, 0.55 mmol) en THF (2 mL) durante 2 h generó, después de purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 95:5 hexano/AcOEt), el compuesto **16e** (156 mg, 95%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0-1.1 (m, 14H), 1.5-1.6 (m, 6H), 1.78 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.65 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.16 (dd, *J* = 12.8, 7.1 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 12.8, 6.3 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.69 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 18.8, 4.5 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.9 (2xCH), 12.3 (CH<sub>3</sub>),

18.8 (2xCH<sub>3</sub>), 19.0 (2xCH<sub>3</sub>), 19.7 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 62.4 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 98.3 (CH), 120.3 (CH), 129.5 (CH), 138.2 (C), 151.9 (CH) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 297 (M<sup>+</sup>+1, 30), 253 (44), 215 (100). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>Si, 297.2249; encontrada: 297.2253.

**(1E,3E)-1-Diisopropilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (16'e).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 30  $\mu$ L, 3x10<sup>-3</sup> mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (1  $\mu$ L, 4x10<sup>-3</sup> mmol), diisopropilsilano (105 mg, 0.90 mmol) y (*E*)-2-[(pent-2-en-4-in-1-il)oxi]tetrahidro-2*H*-pirano (**23'**) (100 mg, 0.60 mmol) en THF (2 mL) durante 2 h generó, después de purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 95:5 hexano/AcOEt), el compuesto **16'e** (123 mg, 73%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.0-1.1 (m, 14H), 1.4-1.7 (m, 6H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.63 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.03 (dd,  $J$  = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J$  = 13.2, 5.5 Hz, 1H), 4.66 (t,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 5.77 (dd,  $J$  = 17.1, 4.6 Hz, 1H), 5.83 (dt,  $J$  = 15.0, 5.9 Hz, 1H), 6.30 (dd,  $J$  = 15.0, 10.2 Hz, 1H), 6.57 (dd,  $J$  = 17.1, 10.2 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  11.3 (2xCH), 19.1 (2xCH<sub>3</sub>), 19.4 (2xCH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 62.8 (CH<sub>2</sub>), 67.7 (CH<sub>2</sub>), 98.7 (CH), 127.1 (CH), 131.1 (CH), 135.7 (CH), 148.1 (CH) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 283 (M<sup>+</sup>+1, 51), 282 (18), 337 (46), 181 (57), 139 (100). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>Si, 283.2093; encontrada: 283.2089.

**(1E,3E)-1-(Prop-2-enil)dimetilsilil-3-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (16f).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 28  $\mu$ L, 3x10<sup>-3</sup> mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (1  $\mu$ L, 3x10<sup>-3</sup> mmol), alildimetilsilano (117  $\mu$ L, 0.83 mmol) y **23** (100 mg, 0.56 mmol) en THF (4 mL) durante 1 h generó, después de purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 95:5 hexano/AcOEt), el compuesto **16f** (132 mg, 85%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.06 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 8H), 1.76 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.15 (dd,  $J$  = 12.8, 7.2 Hz, 1H), 4.35 (dd,  $J$  = 12.8, 6.3 Hz, 1H), 4.62 (t,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H), 5.67 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 5.67 (d,  $J$  = 18.9 Hz, 1H), 5.6-5.8 (m, 1H), 6.55 (d,  $J$  = 18.9 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -3.4 (2xCH<sub>3</sub>), 12.1 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 62.1 (CH<sub>2</sub>), 63.7 (CH<sub>2</sub>), 97.6 (CH), 112.6 (CH<sub>2</sub>), 126.0 (CH), 129.2 (CH), 134.8 (CH), 137.9 (C), 148.7 (CH) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 303 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 279 (M<sup>+</sup>-1, 25), 245 (17). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>2</sub>Si, 303.1751; encontrada: 303.1755.

**(1E,3E)-1-(Prop-2-enil)dimetilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (16'f).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 30  $\mu\text{L}$ ,  $3 \times 10^{-3}$  mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (1  $\mu\text{L}$ ,  $3 \times 10^{-3}$  mmol), alildimetilsilano (128  $\mu\text{L}$ , 0.90 mmol) y (*E*)-2-[(pent-2-en-4-in-1-il)oxi]tetrahidro-2*H*-pirano (**23'**) (100 mg, 0.60 mmol) en THF (4 mL) durante 1 h generó, después de purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 95:5 hexano/AcOEt), el compuesto **16'f** (144 mg, 88%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.05 (s, 6H), 1.4-1.6 (m, 8H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.00 (dd, *J* = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 13.2, 5.5 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.8-4.9 (m, 2H), 5.7-5.8 (m, 2H), 5.79 (dt, *J* = 15.2, 5.9 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 15.2, 10.1 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 18.3, 10.1 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -3.6 (2xCH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 62.0 (CH<sub>2</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 97.8 (CH), 113.0 (CH<sub>2</sub>), 130.4 (CH), 132.3 (CH), 134.7 (CH), 134.9 (CH), 144.3 (CH) ppm. EM (ESI) *m/z* (%): 289 (M<sup>+</sup>+Na, 100), EMAR (ESI): Calculada para C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>2</sub>Si, 289.1590; encontrada: 289.1594.

**(1E,3E)-3-Metil-1-dimetilfenilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (16g).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 14  $\mu\text{L}$ ,  $1 \times 10^{-3}$  mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (0.40  $\mu\text{L}$ ,  $2 \times 10^{-3}$  mmol), dimetilfenilsilano (69  $\mu\text{L}$ , 0.45 mmol) y **23** (50 mg, 0.28 mmol) en THF (1 mL) durante 3 h generó, después de purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 95:5 hexano/AcOEt), el compuesto **16g** (87 mg, 99%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.41 (s, 6H), 1.5-1.6 (m, 6H), 1.85 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 4.22 (dd, *J* = 12.9, 7.2 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 12.9, 6.2 Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.70 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.5-7.6 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -2.5 (2xCH<sub>3</sub>), 12.0 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 62.0 (CH<sub>2</sub>), 63.6 (CH<sub>2</sub>), 97.8 (CH), 125.5 (CH), 127.6 (2xCH), 128.8 (CH), 129.5 (CH), 132.8 (CH), 133.8 (CH), 137.8 (C), 138.6 (C), 149.3 (CH). ppm. EM (IQ) *m/z* (%): 339 (M<sup>+</sup>+Na, 11), 317 (M<sup>+</sup>+1, 1), 301 (29), 245 (100). EMAR (IQ): Calculada para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>2</sub>Si, 339.1760; encontrada: 339.1751.

**(1E,3E)-1-Dimetilfenilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (16'g).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 15  $\mu\text{L}$ ,  $2 \times 10^{-3}$  mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (0.44  $\mu\text{L}$ ,  $2 \times 10^{-3}$  mmol), dimetilfenilsilano (69  $\mu\text{L}$ , 0.45 mmol) y (*E*)-2-[(pent-2-en-4-in-1-il)oxi]tetrahidro-2*H*-pirano (**23'**) (50 mg, 0.30 mmol) en THF



(1 mL) durante 2 h generó, después de purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 95:5 hexano/AcOEt), el compuesto **16'g** (86 mg, 95%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.34 (s, 6H), 1.5-1.6 (m, 6H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 13.1, 6.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 13.1, 5.4 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.85 (dt, *J* = 15.2, 5.9 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 15.2, 10.1 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 18.1, 10.1 Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.5-7.6 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -2.6 (2xCH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 62.0 (CH<sub>2</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 97.8 (CH), 127.7 (CH), 128.9 (2xCH), 130.7 (CH), 131.8 (CH), 133.8 (2xCH), 134.9 (CH), 138.5 (C), 144.9 (CH) ppm. EM (IQ) *m/z* (%): 325 (M<sup>+</sup>+Na, 20), 301 (M<sup>+</sup>-1, 8), 245 (100). EMAR (IQ): Calculada para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>2</sub>Si, 325.1600; encontrada: 325.1594.

**(1E,3E)-3-Metil-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenildimetilsilil]-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-penta-1,3-dieno (16h).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 28 μL, 3x10<sup>-3</sup> mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (2 μL, 6x10<sup>-3</sup> mmol), [3,5-bis(trifluorometil)fenil]-dimetilsilano (183 μL, 0.83 mmol) y **23** (100 mg, 0.56 mmol) en THF (1 mL) durante 1 h generó, después de purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 95:5 hexano/AcOEt), el compuesto **16h** (233 mg, 92%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.43 (s, 6H), 1.5-1.6 (m, 6H), 1.82 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.19 (dd, *J* = 13.0, 7.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.76 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H), 7.84 (s, H), 7.90 (s, 2H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -2.8 (2xCH<sub>3</sub>), 12.1 (CH<sub>3</sub>), 19.5 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 62.2 (CH<sub>2</sub>), 63.7 (CH<sub>2</sub>), 98.1 (CH), 122.7 (CH), 122.8 (CH), 123.4 (2xCF<sub>3</sub>, *J*<sub>C-F</sub><sup>1</sup> = 272.8 Hz), 130.6 (2xC, *J*<sub>C-F</sub><sup>2</sup> = 32.5 Hz), 130.9 (CH), 133.5 (2xCH), 137.5 (C), 142.7 (C), 151.0 (CH) ppm. EM (IQ) *m/z* (%): 453 (M<sup>+</sup>+1, 6), 452 (7), 351 (77), 239 (7). EMAR (IQ): Calculada para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>F<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Si, 453.1690; encontrada: 453.1685.

**(1E,3E)-1-[3,5-bis(Trifluorometil)fenildimetilsilil]-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (16'h).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 30 μL, 3x10<sup>-3</sup> mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (2 μL, 6x10<sup>-3</sup> mmol), [3,5-bis(trifluorometil)fenil]-dimetilsilano (183 μL, 0.83 mmol) y (*E*)-2-[(pent-2-en-4-in-1-il)oxi]tetrahidro-2*H*-pirano (**23'**) (100 mg, 0.60 mmol) en THF (1 mL) durante 1 h generó, después de purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 95:5 hexano/AcOEt), el compuesto **16'h** (219 mg, 83%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.41 (s, 6H), 1.5-1.7 (m, 6H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.05 (dd,  $J = 13.5, 5.8$  Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J = 13.5, 5.6$  Hz, 1H), 4.65 (t,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 5.90 (dt,  $J = 15.3, 5.7$  Hz, 1H), 5.92 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H), 6.35 (dd,  $J = 15.3, 10.1$  Hz, 1H), 6.63 (dd,  $J = 18.3, 10.1$  Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.90 (s, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -2.8 (2x $\text{CH}_3$ ), 19.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 62.1 ( $\text{CH}_2$ ), 66.8 ( $\text{CH}_2$ ), 98.0 (CH), 122.8 (CH), 123.5 (2x $\text{CF}_3$ ,  $J^1_{\text{C-F}} = 272.7$  Hz), 128.9 (CH), 130.7 (2C,  $J^2_{\text{C-F}} = 32.5$  Hz), 132.3 (CH), 133.5 (2xCH), 134.1 (CH), 142.5 (C), 145.2 (CH) ppm. EM (IQ)  $m/z$  (%): 439 ( $\text{M}^+ + 1$ , 1), 337 (2), 167 (6). EMAR (IQ): Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{O}_2\text{Si}$ , 439.1525; encontrada: 439.1528.

**(1E,3E)-3-Metil-1-dimetilpiridilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (16i).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 60  $\mu\text{L}$ ,  $6 \times 10^{-3}$  mmol),  $t\text{-Bu}_3\text{P}$  (2  $\mu\text{L}$ ,  $7 \times 10^{-3}$  mmol), dimetilpiridilsilano (208  $\mu\text{L}$ , 1.38 mmol) y **23** (200 mg, 1.11 mmol) en tolueno (4 mL) generó, después de 5 h de agitación a 100 °C y purificación mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 75:25 hexano/AcOEt), el compuesto **16i** (345 mg, 98%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.36 (s, 6H), 1.4-1.8 (m, 6H), 1.74 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 4.10 (dd,  $J = 12.9, 7.2$  Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J = 12.9, 6.2$  Hz, 1H), 4.57 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 5.65 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 5.95 (d,  $J = 18.9$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 18.9$  Hz, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 8.7-8.8 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -3.3 (2x $\text{CH}_3$ ), 11.9 ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 61.9 ( $\text{CH}_2$ ), 63.4 ( $\text{CH}_2$ ), 97.7 (CH), 122.5 (CH), 124.4 (CH), 129.1 (CH), 129.7 (CH), 133.7 (CH), 137.9 (C), 149.7 (CH), 150.0 (CH), 166.8 (C) ppm. EM (IQ)  $m/z$  (%): 319 (100), 318 ( $\text{M}^+ + 1$ , 2), 216 (10). EMAR (IQ): Calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{Si}$ , 318.1889; encontrada: 318.1881.

**(1E,3E)-1-Dimetilpiridilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (16'i).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 30  $\mu\text{L}$ ,  $3 \times 10^{-3}$  mmol),  $t\text{-Bu}_3\text{P}$  (1  $\mu\text{L}$ ,  $4 \times 10^{-3}$  mmol), dimetilpiridilsilano (120  $\mu\text{L}$ , 0.80 mmol) y (*E*)-2-[(pent-2-en-4-in-1-il)oxi]tetrahidro-2*H*-pirano (**23'**) (100 mg, 0.60 mmol) en tolueno (4 mL) generó, después de 5 h de agitación a 100 °C y purificación mediante cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ , 75:25 hexano/AcOEt), el compuesto **16'i** (166 mg, 91%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.39 (s, 6H), 1.4-1.9 (m, 6H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.00 (dd,  $J = 13.1, 6.5$  Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J = 13.1, 5.9$  Hz, 1H), 4.62 (t,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 5.81 (dt,  $J = 15.3, 6.2$  Hz, 1H), 6.00 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1H), 6.30 (dd,  $J = 15.3, 10.1$  Hz, 1H), 6.63 (dd,  $J = 18.4, 10.1$  Hz, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 8.7-8.8 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -3.3 (2x $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 62.0 ( $\text{CH}_2$ ), 66.8 ( $\text{CH}_2$ ),

97.7 (CH), 122.7 (CH), 129.3 (CH), 130.6 (CH), 131.0 (CH), 133.9 (CH), 134.8 (CH), 145.5 (CH), 150.1 (CH), 166.8 (C) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 304 ( $M^+ + 1$ , 99), 303 (11), 288 (30), 202 (100). EMAR (ESI): Calculada para  $C_{17}H_{26}NO_2Si$ , 304.1732; encontrada: 304.1730.

**(1E,3E)-3-Metil-1-dimetiltienilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (16j).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 9  $\mu$ L,  $9 \times 10^{-3}$  mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (1  $\mu$ L,  $3 \times 10^{-3}$  mmol), dimetiltienilsilano (24 mg, 0.17 mmol) y **23** (30 mg, 0.17 mmol) en THF (1 mL) durante 1 h generó, después de purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 95:5 hexano/AcOEt), el compuesto **16j** (50 mg, 91%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.41 (s, 6H), 1.5-1.6 (m, 6H), 1.78 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.15 (dd,  $J = 12.9, 7.1$  Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J = 12.9, 6.4$  Hz, 1H), 4.62 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 5.69 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 5.92 (d,  $J = 18.9$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 18.9$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 4.6, 3.3$  Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 3.3, 0.8$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J = 4.6, 0.8$  Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -1.3 (2xCH<sub>3</sub>), 12.1 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 62.2 (CH<sub>2</sub>), 63.7 (CH<sub>2</sub>), 98.0 (CH), 125.2 (CH), 128.1 (CH), 130.1 (CH), 130.7 (CH), 134.7 (CH), 137.8 (C), 138.3 (C), 149.6 (CH) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 323 ( $M^+ + 1$ , 5), 322 (15), 221 (2), 141 (100). EMAR (ESI): Calculada para  $C_{17}H_{27}O_2SSi$ , 323.1501; encontrada: 323.1504.

**(1E,3E)-1-Dimetiltienilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (16'j).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 9  $\mu$ L,  $9 \times 10^{-3}$  mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (1  $\mu$ L,  $3 \times 10^{-3}$  mmol), dimetiltienilsilano (32 mg, 0.22 mmol) y (*E*)-2-[(pent-2-en-4-in-1-il)oxi]tetrahidro-2*H*-pirano (**23'**) (30 mg, 0.18 mmol) en THF (1 mL) durante 2 h generó, después de purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 95:5 hexano/AcOEt) el compuesto **16'j** (51 mg, 92%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.40 (s, 6H), 1.5-1.6 (m, 6H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.03 (dd,  $J = 13.3, 6.4$  Hz, 1H), 4.27 (dd,  $J = 13.3, 5.9$  Hz, 1H), 4.63 (t,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 5.85 (dt,  $J = 15.2, 6.1$  Hz, 1H), 5.96 (d,  $J = 18.2$  Hz, 1H), 6.31 (dd,  $J = 15.2, 10.1$  Hz, 1H), 6.60 (dd,  $J = 18.2, 10.1$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 4.6, 3.3$  Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 3.3, 0.8$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J = 4.6, 0.8$  Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -1.5 (2xCH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 62.0 (CH<sub>2</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 97.8 (CH), 128.1 (CH), 130.8 (CH), 131.2 (CH), 131.3 (CH), 134.6 (CH), 134.7 (CH), 137.9 (C), 145.2 (CH). EM (ESI)  $m/z$  (%): 308 ( $M^+$ , 8), 309 ( $M^+ - 1$ , 33), 207 ( $M^+ - OTHP$ , 10), 225 (27), 141 (100). EMAR (ESI): Calculada para  $C_{16}H_{24}O_2SSi$ , 309.1346; encontrada: 309.1351.

**(1*E*,3*E*)-1-[2-(Acetoximetil)fenil]dimetilsilil-3-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (16l).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 50  $\mu\text{L}$ ,  $3 \times 10^{-3}$  mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (80  $\mu\text{L}$ ,  $8 \times 10^{-3}$  mmol), dimetil[2-(acetoximetil)-fenil]silano<sup>230</sup> (500 mg, 2.40 mmol) y **23** (266 mg, 1.60 mmol) en tolueno (15 mL) generó, después de 10 h de agitación y purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 75:25 hexano/AcOEt), el compuesto **16l** (377 mg, 63%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.42 (s, 6H), 1.5-1.7 (m, 6H), 1.80 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.15 (dd, *J* = 12.6, 7.2 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 12.6, 6.3 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.69 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.52 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -0.5 (2xCH<sub>3</sub>), 12.8 (CH<sub>3</sub>), 20.1 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 62.8 (CH<sub>2</sub>), 64.3 (CH<sub>2</sub>), 67.4 (CH<sub>2</sub>), 98.6 (CH), 126.4 (CH), 128.3 (CH), 130.1 (CH), 130.2 (CH), 130.5 (CH), 135.9 (CH), 137.8 (C), 138.5 (C), 141.7 (C), 150.1 (CH), 171.4 (C) ppm. EM (ESI) *m/z* (%): 411 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 318 (M<sup>+</sup>+Na-OTHP, 23), 299 (20), 165 (22) EMAR (ESI): Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>4</sub>Si, 411.1962; encontrada: 411.1962.

**(1*E*,3*E*)-1-[2-(Acetoximetil)fenil]dimetilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (16'l).**

*Método A:* Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 50  $\mu\text{L}$ ,  $3 \times 10^{-3}$  mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (1  $\mu\text{L}$ ,  $3 \times 10^{-3}$  mmol), dimetil[2-(acetoximetil)-fenil]silano (188 mg, 0.90 mmol) y (*E*)-2-[(pent-2-en-4-in-1-il)oxi]tetrahidro-2*H*-pirano (**23'**) (100 mg, 0.60 mmol) en tolueno (4 mL) generó, después de 10 h de agitación y purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 75:25 hexano/AcOEt), el compuesto **16'l** (123 mg, 55%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.39 (s, 6H), 1.4-1.6 (m, 6H), 2.05 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 13.3, 6.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 13.3, 5.5 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.82 (dt, *J* = 15.2, 5.9 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 15.2, 10.1 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 18.3, 10.1 Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -1.2 (2xCH<sub>3</sub>), 19.6 (CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 62.1 (CH<sub>2</sub>), 66.7 (CH<sub>2</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 97.8 (CH), 127.6 (CH), 129.4 (CH), 129.6 (CH), 131.1 (CH), 131.9 (CH), 134.6 (CH), 135.3 (CH), 137.7 (C), 141.1 (C), 145.0 (CH), 170.8 (C)

<sup>230</sup> Nakao, Y.; Imanaka, H.; Sahoo, A. K.; Yada, A.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6952

ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 397 ( $M^+ + Na$ , 100), 312 ( $M^+ + Na-OTHP$ , 19), EMAR (ESI): Calculada para  $C_{21}H_{30}NaO_4Si$ , 397.1811; encontrada: 397.1812.

**(1*E*,3*E*)-1-[2-(Hidroximetil)fenil]dimetilsilil-3-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (16k).**

Sobre una disolución de (1*E*,3*E*)-1-[2-(acetoximetil)fenil]dimetilsilil-3-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (**16l**) (192 mg, 0.52 mmol) en una mezcla MeOH/H<sub>2</sub>O 1/1 (4 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.4 g, 10.34 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con dietil éter (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron. El crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70:30 hexano/AcOEt) obteniéndose el compuesto **16k** (162 mg, 90%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.43 (s, 6H), 1.4-1.6 (m, 6H), 2.05 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.1-4.2 (m, 1H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.54 (t,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 5.54 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 6.02 (d,  $J = 18.8$  Hz, 1H), 6.03 (d,  $J = 18.8$  Hz, 1H), 7.2-7.5 (m, 3H), 7.54 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -0.3 (2xCH<sub>3</sub>), 12.8 (CH<sub>3</sub>), 20.1 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 62.8 (CH<sub>2</sub>), 64.3 (CH<sub>2</sub>), 65.9 (CH<sub>2</sub>), 98.7 (CH), 127.1 (CH), 127.6 (CH), 128.5 (CH), 130.4 (CH), 130.5 (CH), 135.8 (CH), 137.1 (C), 138.4 (C), 147.1 (C), 150.1 (CH) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 369 ( $M^+ + Na$ , 100), EMAR (ESI): Calculada para  $C_{20}H_{30}NaO_3Si$ , 369.1856; encontrada: 369.1853.

**(1*E*,3*E*)-1-[2-(Hidroximetil)fenil]dimetilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (16'k).**

Sobre una disolución de (1*E*,3*E*)-1-[2-(acetoximetil)fenil]dimetilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (**16'l**) (166 mg, 0.58 mmol) en una mezcla MeOH/H<sub>2</sub>O 1/1 (4 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.6 g, 11.52 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con dietil éter (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron. El crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70:30 hexano/AcOEt), obteniéndose el compuesto **16'k** (125 mg, 88%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.39 (s, 6H), 1.4-1.6 (m, 6H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.01 (dd,  $J = 13.3, 6.4$  Hz, 1H), 4.26 (dd,  $J = 13.3, 5.5$  Hz, 1H), 4.62 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.82 (dt,  $J = 15.2, 5.8$  Hz, 1H), 5.98 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H), 6.29 (dd,  $J = 15.2, 10.1$  Hz, 1H), 6.55 (dd,  $J = 18.3, 10.1$  Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.54 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -1.3 (2xCH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 62.1 (CH<sub>2</sub>), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 97.8 (CH), 126.9 (CH), 127.9 (CH), 129.7 (CH), 131.1 (CH), 132.5 (CH),

134.6 (CH), 134.9 (C), 135.1 (CH), 136.8 (C), 144.9 (CH) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%) 355 ( $M^+ + Na$ , 100), EMAR (ESI): Calculada para  $C_{19}H_{28}NaO_3Si$ , 355.1700; encontrada: 355.1696.

**(*E*)-2-[(3-Metilpenta-2,4-dien-1-il)oxi]tetrahidro-2H-pirano (27).**

*Método C:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de **24** (200 mg, 0.65 mmol) en dietil éter (2 mL) con *n*-BuLi (2.5 M en hexano, 325  $\mu$ L, 0.81 mmol) a -78 °C, seguido del atrapado del anión resultante con una disolución de bencilclorodimetilsilano (175  $\mu$ L, 0.97 mmol) en dietil éter (1 mL) generó, después de cromatografía en columna ( $SiO_2$ , 90:10 hexano/AcOEt), el compuesto **27** (85 mg, 72%).

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.4-1.8 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.12 (dd,  $J = 12.7, 7.2$  Hz, 1H), 4.33 (dd,  $J = 12.7, 6.3$  Hz, 1H), 4.55 (t,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 5.00 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.55 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 5.61 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 6.35 (dd,  $J = 17.4, 10.0$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  11.8 ( $CH_3$ ), 19.4 ( $CH_2$ ), 25.4 ( $CH_2$ ), 30.5 ( $CH_2$ ), 62.1 ( $CH_2$ ), 63.4 ( $CH_2$ ), 97.8 (CH), 112.6 ( $CH_2$ ), 128.0 (CH), 130.8 (C), 140.7 (CH) ppm. EM (IQ)  $m/z$  (%): 183 ( $M^+ + 1$ , 1), 182 ( $M^+$ , 2), 149 (100). EMAR (ESI): Calculada para  $C_{11}H_{19}O_2$ , 183.1285; encontrada: 183.1284.

**Procedimiento general para la síntesis de los alquinilsilanos **22** y **22'**:**

Sobre una disolución de (*E*)-2-[(3-metilpent-2-en-4-in-1-il)oxi]tetrahidro-2H-pirano (**23**) ó (*E*)-2-[(pent-2-en-4-in-1-il)oxi]tetrahidro-2H-pirano (**23'**) (1 equiv.) en dietil éter, enfriada a -78 °C, se añadió *n*-BuLi (1.3 equiv.) durante 10 min y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadió una disolución de clorosilano (*Si*-X) (1.5 equiv.) en dietil éter a la misma temperatura y se dejó ir hasta temperatura ambiente durante 4 h. Se volvió a enfriar a 0 °C y se añadió  $H_2O$ . La fase acuosa se extrajo con dietil éter (3x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x) y disolución saturada de NaCl (2x). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en columna ( $SiO_2$ , 95:5 hexano/AcOEt) obteniéndose los compuestos **22c-h** ó **22'c-h** como aceites amarillos.

**(*E*)-3-Metil-1-metilsilaciclobutil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (22c).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de **23** (600 mg, 3.33 mmol) en dietil éter (8 mL) con *n*-BuLi (2.5 M en hexano, 1.73 mL, 4.33 mmol) a -78 °C, seguido del atrapado del anión resultante con una disolución de clorometilsilaciclobutano (608  $\mu$ L, 5.00 mmol) en dietil éter (4 mL) generó el compuesto **22c** (791 mg, 90%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.43 (s, 3H), 0.9-1.2 (m, 4H), 1.4-1.9 (m, 6H), 1.85 (s, 3H), 1.9-2.2 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 4.10 (dd,  $J = 13.3, 7.2$  Hz, 1H), 4.26 (dd,  $J = 13.3, 6.2$  Hz, 1H), 4.63 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.08 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -0.1 ( $\text{CH}_3$ ), 15.4 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3$ ), 18.3 ( $\text{CH}_2$ ), 19.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 62.1 ( $\text{CH}_2$ ), 63.0 ( $\text{CH}_2$ ), 90.1 (C), 97.8 (CH), 109.4 (C), 120.9 (C), 135.2 (CH) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 287 ( $\text{M}^+\text{Na}$ , 19), 265 ( $\text{M}^++1$ , 13), 245 (100), 163 ( $\text{M}^+\text{-OTHP}$ , 24). EMAR (ESI): Calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$ , 265.1623; encontrada: 265.1623.

**(E)-1-Metilsilaciclobutil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (22'c).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de **23'** (150 mg, 0.90 mmol) en dietil éter (4 mL) con *n*-BuLi (2.5 M en hexano, 450  $\mu\text{L}$ , 1.12 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$ , seguido del atrapado del anión resultante con una disolución de clorometilsilaciclobutano (164  $\mu\text{L}$ , 1.35 mmol) en dietil éter (1 mL) generó el compuesto **22'c** (209 mg, 93%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.43 (s, 3H), 0.9-1.1 (m, 2H), 1.1-1.2 (m, 2H), 1.4-1.9 (m, 6H), 2.0-2.2 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 4.03 (dd,  $J = 14.6, 5.8$  Hz, 1H), 4.27 (dd,  $J = 14.6, 4.6$  Hz, 1H), 4.63 (t,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 5.82 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.29 (dt,  $J = 16.0, 5.2$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -0.2 ( $\text{CH}_3$ ), 15.3 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 18.3 ( $\text{CH}_2$ ), 19.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 61.9 ( $\text{CH}_2$ ), 66.3 ( $\text{CH}_2$ ), 93.1 (C), 97.8 (CH), 105.2 (C), 110.7 (CH), 141.2 (CH) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 273 ( $\text{M}^+\text{Na}$ , 4), 251 ( $\text{M}^++1$ , 1), 245 (100), 149 (36). EMAR (ESI): Calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NaO}_2\text{Si}$ , 273.1286; encontrada: 273.1282.

**(E)-1-Bencildimetilsilil-3-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (22d).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de **23** (71 mg, 0.39 mmol) en dietil éter (4 mL) con *n*-BuLi (1.6 M en hexano, 317  $\mu\text{L}$ , 0.51 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$ , seguido del atrapado del anión resultante con una disolución de bencilclorodimetilsilano (106  $\mu\text{L}$ , 0.58 mmol) en dietil éter (2 mL) generó el compuesto **22d** (118 mg, 92%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.12 (s, 6H), 1.5-1.6 (m, 6H), 1.79 (s, 3H), 2.18 (s, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.09 (dd, 1H,  $J = 13.3, 7.2$  Hz), 4.24 (dd, 1H,  $J = 13.3, 6.2$  Hz), 4.61 (t, 1H,  $J = 3.1$  Hz), 6.05 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 7.1-7.2 (m, 3H), 7.2-7.3 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -2.1 ( $2\times\text{CH}_3$ ), 17.3 ( $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 62.1 ( $\text{CH}_2$ ), 63.0 ( $\text{CH}_2$ ), 90.2 (C), 97.8 (CH), 108.7 (C), 121.1 (C), 124.2 (CH), 128.0 ( $2\times\text{CH}$ ), 128.3 ( $2\times\text{CH}$ ), 134.7 (CH), 139.0 (C) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 329 ( $\text{M}^++1$ , 22), 245 (100), 227 (80). EMAR (ESI): Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Si}$ , 329.1936; encontrada: 329.1943.

**(E)-1-Bencildimetilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (22'd).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de **23'** (75 mg, 0.45 mmol) en dietil éter (4 mL) con *n*-BuLi (1.6 M en hexano, 367  $\mu$ L, 0.59 mmol) a -78 °C, seguido del atrapado del resultante anión con una disolución de bencilclorodimetilsilano (124 mg, 0.678 mmol) en dietil éter (2 mL) generó el compuesto **22'd** (124 mg, 87%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.13 (s, 6H), 1.5-1.6 (m, 6H), 2.21 (s, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 14.5, 5.7 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 14.5, 5.2 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.30 (dt, *J* = 15.9, 5.5 Hz, 1H), 7.0-7.1 (m, 3H), 7.2-7.3 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -2.2 (2xCH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 62.0 (CH<sub>2</sub>), 66.3 (CH<sub>2</sub>), 93.2 (C), 97.8 (CH), 104.3 (C), 111.1 (CH), 124.2 (CH), 128.1 (2xCH), 128.3 (2xCH), 138.8 (C), 141.0 (CH) ppm. EM (ESI) *m/z* (%): 337 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 315 (M<sup>+</sup>+1, 43), 213 (42), 149 (23). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>Si, 315.1774; encontrada: 315.1775.

**(E)-1-Diisopropilsilil-3-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (22e).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de **23** (100 mg, 0.55 mmol) en dietil éter (4 mL) con *n*-BuLi (1.6 M en hexano, 451  $\mu$ L, 0.72 mmol) a -78 °C, seguido del atrapado del anión resultante con una disolución de clorodiisopropilsilano (141  $\mu$ L, 0.83 mmol) en dietil éter (2 mL) generó el compuesto **22e** (146 mg, 90%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.1-1.2 (m, 14H), 1.4-1.7 (m, 6H), 1.79 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 13.2, 7.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 13.2, 6.3 Hz, 1H), 4.57 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.01 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.8 (2xCH), 17.4 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (2xCH<sub>3</sub>), 18.4 (2xCH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 62.0 (CH<sub>2</sub>), 63.0 (CH<sub>2</sub>), 85.4 (C), 97.8 (CH), 110.1 (C), 121.0 (C), 134.7 (CH) ppm. EM (ESI) *m/z* (%): 295 (M<sup>+</sup>+1, 4), 195 (62), 179 (29), 101 (11). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>Si, 295.2093; encontrada: 295.2087.

**(E)-1-Diisopropilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (22'e).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de **23'** (300 mg, 1.81 mmol) en dietil éter (15 mL) con *n*-BuLi (1.6 M en hexano, 1.50 mL, 2.35 mmol) a -78 °C, seguido del atrapado del resultante anión con una disolución de clorodiisopropilsilano (407 mg, 2.71 mmol) en dietil éter (8 mL) generó el compuesto **22'e** (503 mg, 99%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.0-1.1 (m, 14H), 1.4-1.7 (m, 6H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 4.01 (dd, *J* = 14.5, 5.1 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 14.5, 5.3 Hz, 1H), 4.62 (t,



$J = 3.6$  Hz, 1H), 5.78 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.27 (dt,  $J = 16.0$ , 5.2 Hz, 1H) ppm  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.8 (2xCH), 18.2 (2xCH<sub>3</sub>), 18.5 (2xCH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 62.0 (CH<sub>2</sub>), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 88.6 (C), 97.9 (CH), 105.8 (C), 111.1 (CH), 141.1 (CH) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 281 ( $\text{M}^+ + 1$ , 81), 280 (55), 279 (69), 237 (69), 195 (62), 179 (99). EMAR (ESI): Calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ , 280.1813; encontrada: 280.1814.

**(*E*)-1-Alildimetilsilil-3-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (22f).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de **23** (500 mg, 2.78 mmol) en dietil éter (25 mL) con *n*-BuLi (1.6 M en hexano, 2.26 mL, 3.61 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$ , seguido del atrapado del anión resultante con una disolución de alilclorodimetilsilano (627  $\mu\text{L}$ , 4.16 mmol) en dietil éter (20 mL) generó el compuesto **22f** (703 mg, 91%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.15 (s, 6H), 1.5-1.7 (m, 6H), 1.63 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 1.81 (s, 3H), 3.4-3.6 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.08 (dd,  $J = 13.2$ , 7.2 Hz, 1H), 4.26 (dd,  $J = 13.2$ , 7.1 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 5.7-5.9 (m, 1H), 6.03 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H) ppm.

**(*E*)-1-Alildimetilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (22'f).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de **23'** (500 mg, 3.01 mmol) en dietil éter (25 mL) con *n*-BuLi (1.6 M en hexano, 2.50 mL, 3.91 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$ , seguido del atrapado del anión resultante con una disolución de alilclorodimetilsilano (680  $\mu\text{L}$ , 4.52 mmol) en dietil éter (15 mL) generó el compuesto **22'f** (508 mg, 89%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.17 (s, 6H), 1.5-1.7 (m, 6H), 1.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.4-3.6 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.03 (dd,  $J = 14.5$ , 5.2 Hz, 1H), 4.27 (dd,  $J = 14.5$ , 5.2 Hz, 1H), 4.64 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 5.7-5.9 (m, 2H), 6.27 (dt,  $J = 14.5$ , 5.5 Hz, 1H) ppm.

**(*E*)-3-Metil-1-dimetilfenilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (22g).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de **23** (84 mg, 0.47 mmol) en dietil éter (2 mL) con *n*-BuLi (2.5 M en hexano, 0.263 mL, 0.658 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$ , seguido del atrapado del anión resultante con una disolución de clorofenildimetilsilano (117  $\mu\text{L}$ , 2.71 mmol) en dietil éter (2 mL) generó el compuesto **22g** (105 mg, 71%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.34 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 6H), 1.77 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 4.03 (dd,  $J = 13.2$ , 7.2 Hz, 1H), 4.19 (dd,  $J = 13.2$ , 6.2 Hz, 1H), 4.55 (t,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.01 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.5-7.6 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -0.9 (2xCH<sub>3</sub>), 17.4 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 62.1 (CH<sub>2</sub>), 63.0 (CH<sub>2</sub>), 89.6 (C), 97.8 (CH), 109.1 (C), 121.1 (C), 127.8 (2xCH), 129.3 (CH), 133.6 (2xCH),

134.9 (CH), 137.1 (C) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 315 ( $M^+ + 1$ , 19), 213 (94), 159 (100). EMAR (ESI): Calculada para  $C_{19}H_{26}O_2Si$ , 314.1702, encontrada: 314.1702.

**(E)-1-Dimetilfenilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (22'g).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de **23'** (76 mg, 0.46 mmol) en dietil éter (3 mL) con *n*-BuLi (1.6 M en hexano, 372  $\mu$ L, 0.59 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$ , seguido del atrapado del anión resultante con una disolución de clorofenildimetilsilano (115  $\mu$ L, 0.69 mmol) en dietil éter (1 mL) generó el compuesto **22'g** (114 mg, 83%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.41 (s, 6H), 1.5-1.6 (m, 6H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.02 (dd,  $J = 14.6, 5.6$  Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J = 14.6, 4.8$  Hz, 1H), 4.62 (t,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 5.82 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.30 (dt,  $J = 15.9, 5.2$  Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.5-7.6 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -0.9 (2x $\text{CH}_3$ ), 19.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 61.9 ( $\text{CH}_2$ ), 66.3 ( $\text{CH}_2$ ), 92.7 (C), 97.8 (CH), 104.8 (C), 110.9 (CH), 127.8 (2xCH), 129.3 (CH), 133.6 (2xCH), 136.9 (C), 141.1 (CH) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 301 ( $M^+ + 1$ , 7), 285 (17), 223 (47), 199 (93), 85 (100). EMAR (ESI): Calculada para  $C_{18}H_{25}O_2Si$ , 301.1600; encontrada: 301.1594.

**(E)-3-Metil-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenildimetilsilil]-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (22h).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de **23** (100 mg, 0.56 mmol) en dietil éter (5 mL) con *n*-BuLi (1.6 M en hexano, 451  $\mu$ L, 0.72 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$ , seguida del atrapado del anión resultante con una disolución de [3,5-bis(trifluorometil)fenil]dimetilclorosilano (254 mg, 0.83 mmol) en dietil éter (2 mL) generó el compuesto **22h** (221 mg, 88%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.46 (s, 6H), 1.5-1.6 (m, 6H), 1.85 (s, 3H), 3.4-3.6 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.11 (dd,  $J = 13.3, 7.1$  Hz, 1H), 4.30 (dd,  $J = 13.3, 6.2$  Hz, 1H), 4.61 (t,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 6.10 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.03 (s, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -1.1 (2x $\text{CH}_3$ ), 17.3 ( $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 62.1 ( $\text{CH}_2$ ), 63.1 ( $\text{CH}_2$ ), 87.4 (C), 97.9 (CH), 110.8 (C), 120.5 (C), 123.1 (CH), 123.6 (2 $\text{CF}_3$ ,  $J^1_{\text{C-F}} = 272.9$  Hz), 130.9 (2xC,  $J^2_{\text{C-F}} = 32.9$  Hz), 133.5 (2xCH), 136.1 (CH), 140.9 (C) ppm. EM (CI)  $m/z$  (%): 450 ( $M^+$ , 3), 349 (57), 179 (8), 85 (100). EMAR (ESI): Calculada para  $C_{20}H_{29}O_2Si$ , 450.1450; encontrada: 450.1452.

**(E)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenildimetilsilil]-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (22'h).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de **23'** (100 mg, 0.60 mmol) en dietil éter (5 mL) con *n*-BuLi (1.6 M en hexano, 490  $\mu$ L, 0.78 mmol) a -78 °C, seguido del atrapado del anión generado con una disolución de [3,5-bis(trifluorometil)-fenil]dimetilclorosilano (275 mg, 0.90 mmol) en dietil éter (1 mL) generó el compuesto **22'h** (260 mg, 99%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.47 (s, 6H), 1.5-1.7 (m, 6H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 14.9, 5.5 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 14.9, 4.8 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.34 (dt, *J* = 16.1, 5.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.01 (s, 2H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.1 (2xCH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 62.1 (CH<sub>2</sub>), 66.3 (CH<sub>2</sub>), 90.4 (C), 98.3 (CH), 106.5 (C), 110.2 (CH), 123.2 (CH), 123.5 (2xCF<sub>3</sub>, *J*<sub>C-F</sub> = 272.9 Hz), 130.9 (2xC, *J*<sub>C-F</sub> = 32.5 Hz), 133.5 (2xCH), 140.7 (ArC), 142.4 (CH) ppm. EM (ESI) *m/z* (%): 437 (M<sup>+</sup>+1, 21), 355 (100), 223 (66). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Si, 437.1371; encontrada: 437.1372.

**Procedimiento general para la síntesis de los (1Z,3E)-dienilsilanos 17 y 17':**

*Método D. Reducción cis-selectiva de 1-alquinilsilanos:* Sobre una suspensión de Cp<sub>2</sub>Zr(H)Cl<sup>231</sup> (1.25-2.5 equiv.) en THF se añadió, gota a gota, una disolución de los alquinilsilanos **22c-h** ó **22'c-h** (1 equiv.) en THF y la mezcla se agitó durante 4 h hasta que la hidrozirconación se completó, como se evidenció por la desaparición del hidruro insoluble y la formación de una disolución clara. La mezcla se diluyó con *n*-pentano (25 mL/mmol), se agitó durante 20 min, se filtró en alúmina neutra y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 95:5 hexano/AcOEt) obteniéndose los compuestos **17c-e,g-h** ó **17'c-e,g-h** como aceites amarillos.

**(1Z,3E)-3-Metil-1-metilsilaciclobutil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (17c).**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Cp<sub>2</sub>Zr(H)Cl (425 mg, 1.65 mmol) y (E)-3-metil-1-metilsilaciclobutil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (**22c**) (350 mg, 1.32 mmol) en THF (33 mL) generó el compuesto **17c** (272 mg, 77%).

---

<sup>231</sup> Para la preparación del reactivo de Schwartz ver: a) Buchwald, S. L.; Lamaire, S. J.; Nielsen, R. B.; Watson, B. T.; King, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3895. b) Lipshutz, B. H.; Keil, R.; Ellsworth, E. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7257.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.39 (s, 3H), 0.9-1.2 (m, 4H), 1.4-1.7 (m, 6H), 1.78 (s, 3H), 1.9-2.1 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.12 (dd, *J* = 12.8, 7.2 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 12.8, 6.2 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.64 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -1.8 (CH<sub>3</sub>), 12.1 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (2xCH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 62.2 (CH<sub>2</sub>), 63.7 (CH<sub>2</sub>), 97.9 (CH), 127.9 (CH), 128.9 (CH), 138.8 (C), 149.9 (CH) ppm. EM (ESI) *m/z* (%): 289 (M<sup>+</sup>+Na, 55), 267 (M<sup>+</sup>+1, 23), 245 (100), 289 (35). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>Si, 267.1780; encontrada: 267.1775.

**(1Z,3E)-1-Metilsilaciclobutil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (17'c).**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Cp<sub>2</sub>Zr(H)Cl (514 mg, 2.05 mmol) y (*E*)-1-metilsilaciclobutil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (**22'c**) (258 mg, 0.97 mmol) en THF (25 mL) generó el compuesto **17'c** (178 mg, 68%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.39 (s, 3H), 1.0-1.2 (m, 4H), 1.5-1.9 (m, 6H), 2.0-2.2 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 13.6, 6.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.85 (dt, *J* = 14.9, 5.6 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 14.9, 11.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 14.0, 11.1 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.3 (CH<sub>3</sub>), 15.4 (2xCH<sub>2</sub>), 18.3 (CH<sub>2</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 62.1 (CH<sub>2</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 97.9 (CH), 131.3 (CH), 131.5 (CH), 132.6 (CH), 145.3 (CH) ppm. EM (ESI) *m/z* (%): 275 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 253 (M<sup>+</sup>+1, 21), 151 (19). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>Si, 253.1623; encontrada: 253.1618.

**(1Z,3E)-1-(Bencildimetilsilil)-3-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (17d).**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de Cp<sub>2</sub>Zr(H)Cl (98 mg, 0.37 mmol) y (*E*)-1-bencildimetilsilil-3-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (**22d**) (49 mg, 0.15 mmol) en THF (15 mL) generó el compuesto **17d** (37 mg, 76%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.08 (s, 6H), 1.4-1.9 (m, 6H), 1.74 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.07 (dd, *J* = 12.5, 7.1 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 5.57 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -1.3 (2xCH<sub>3</sub>), 16.1 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 62.1 (CH<sub>2</sub>), 63.6 (CH<sub>2</sub>), 97.9 (CH), 123.9 (CH), 125.5 (CH), 128.1 (2xCH), 128.2 (2xCH), 132.4 (CH), 139.3 (C), 140.2 (C), 150.9 (CH) ppm. EM (ESI) *m/z* (%): 331 (M<sup>+</sup>+1, 8), 315 (15), 229 (90). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>Si, 331.2093; encontrada: 331.2095.

**(1Z,3E)-1-(Bencildimetilsilil)-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (17'd).**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de  $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$  (139 mg, 0.43 mmol) y (E)-1-bencildimetilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (**22'd**) (68 mg, 0.27 mmol) en THF (10 mL) generó el compuesto **17'd** (52 mg, 76%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.12 (s, 6H), 1.5-1.7 (m, 6H), 2.17 (s, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.00 (dd,  $J = 13.6, 6.0$  Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J = 13.6, 5.4$  Hz, 1H), 4.63 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 5.57 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 5.80 (dt,  $J = 15.2, 5.7$  Hz, 1H), 6.35 (dd,  $J = 15.2, 11.2$  Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J = 14.1, 11.2$  Hz, 1H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -1.6 (2x $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 62.1 ( $\text{CH}_2$ ), 63.6 ( $\text{CH}_2$ ), 97.8 (CH), 123.9 (CH), 128.0 (2xCH), 128.1 (2xCH), 130.4 (CH), 132.1 (CH), 134.9 (CH), 139.8 (C), 148.6 (CH) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 317 ( $\text{M}^+ + 1$ , 17), 301 (30), 215 (100). EMAR (ESI): Calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ , 317.1936; encontrada: 317.1928.

**(1Z,3E)-1-Diisopropilsilil-3-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (17e).**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de  $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$  (297 mg, 1.15 mmol) y (E)-1-diisopropilsilil-3-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (**22e**) (113 mg, 0.38 mmol) en THF (20 mL) generó el compuesto **17e** (65 mg, 58%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0-1.1 (m, 14H), 1.5-1.7 (m, 6H), 1.83 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.47 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.14 (dd,  $J = 12.9, 7.0$  Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J = 12.9, 6.3$  Hz, 1H), 4.65 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 5.43 (dd,  $J = 15.1, 7.0$  Hz, 1H), 5.66 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.6 (2xCH), 16.4 ( $\text{CH}_3$ ), 18.8 (2x $\text{CH}_3$ ), 19.1 (2x $\text{CH}_3$ ), 19.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 62.4 ( $\text{CH}_2$ ), 63.7 ( $\text{CH}_2$ ), 98.0 (CH), 122.5 (CH), 128.6 (CH), 139.5 (C), 152.5 (CH) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 297 ( $\text{M}^+ + 1$ , 64), 295 (46), 211 (50), 196 (74), 195 (100). EMAR (ESI): Calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Si}$ , 297.2249; encontrada: 297.2247.

**(1Z,3E)-1-Diisopropilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (17'e).**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de  $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$  (610 mg, 2.36 mmol) y (E)-1-diisopropilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (**22'e**) (220 mg, 0.79 mmol) en THF (20 mL) generó el compuesto **17'e** (109 mg, 49%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.0-1.1 (m, 14H), 1.4-1.7 (m, 6H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.93 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.06 (dd,  $J = 13.4, 6.3$  Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J = 13.4, 5.5$  Hz, 1H), 4.65 (t,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 5.60 (dd,  $J = 14.1, 6.9$  Hz, 1H), 5.85 (dt,  $J = 15.0, 5.9$  Hz, 1H), 6.62 (dd,  $J = 15.0, 11.0$  Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J = 14.1, 11.0$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,

$\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.6 (2xCH), 19.1 (2xCH<sub>3</sub>), 19.5 (2xCH<sub>3</sub>), 20.2 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 62.8 (CH<sub>2</sub>), 67.7 (CH<sub>2</sub>), 98.6 (CH), 126.1 (CH), 132.9 (CH), 133.0 (CH), 148.1 (CH) ppm. EM (IQ)  $m/z$  (%): 283 ( $M^+ + 1$ , 13), 157 (91), 115 (45), 85 (100). EMAR (IQ): Calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$ , 283.2093; encontrada: 283.2093.

**(1Z,3E)-3-Metil-1-dimetilfenilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (17g).**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de  $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$  (149 mg, 0.58 mmol) y (E)-3-metil-1-dimetilfenilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (**22g**) (75 mg, 0.24 mmol) en THF (3 mL) generó el compuesto **17g** (38 mg, 50%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.38 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.95 (dd,  $J = 12.5, 7.2$  Hz, 1H), 4.16 (dd,  $J = 12.5, 6.0$  Hz, 1H), 4.56 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 5.54 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 5.64 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.5-7.6 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -0.4 (2xCH<sub>3</sub>), 15.8 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 63.4 (CH<sub>2</sub>), 97.8 (CH), 126.4 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (2xCH), 128.6 (CH), 133.6 (2xCH), 139.0 (C), 140.0 (C), 151.5 (CH) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 317 ( $M^+ + 1$ , 9), 215 (76), 159 (93), 135 (100). EMAR (ESI): Calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ , 317.1936; encontrada: 317.1932.

**(1Z,3E)-1-Dimetilfenilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (17'g).**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de  $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$  (286 mg, 1.11 mmol) y (E)-1-dimetilfenilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (**22'g**) (86 mg, 0.27 mmol) en THF (10 mL) generó el compuesto **17'g** (45 mg, 52%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.43 (s, 6H), 1.5-1.7 (m, 6H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.00 (dd,  $J = 13.6, 6.2$  Hz, 1H), 4.24 (dd,  $J = 13.6, 5.2$  Hz, 1H), 4.60 (t,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 5.79 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 5.83 (dt,  $J = 15.1, 5.7$  Hz, 1H), 6.45 (dd,  $J = 15.1, 11.2$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 14.0, 11.2$  Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.5-7.6 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -0.6 (2xCH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 62.1 (CH<sub>2</sub>), 66.8 (CH<sub>2</sub>), 97.9 (CH), 127.7 (2xCH), 128.9 (CH), 130.2 (CH), 131.7 (CH), 132.7 (CH), 133.7 (2xCH), 139.1 (C), 146.1 (CH) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 303 ( $M^+ + 1$ , 2), 201 (61), 159 (100), 135 (66). EMAR (ESI): Calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ , 303.1780; encontrada: 303.1781.

**(1Z,3E)-3-Metil-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]dimetilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-1,3-dieno (17h).**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de  $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$  (739 mg, 2.81 mmol) y (*E*)-3-metil-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenildimetilsilil]-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (**22h**) (271 mg, 0.60 mmol) en THF (30 mL) generó el compuesto **17h** (163 mg, 60%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.45 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 6H), 1.58 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.85 (dd,  $J = 12.8, 7.2$  Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J = 12.8, 6.2$  Hz, 1H), 4.55 (t,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 5.51 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 5.62 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.90 (s, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.6 (2x $\text{CH}_3$ ), 15.7 ( $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 62.1 ( $\text{CH}_2$ ), 63.3 ( $\text{CH}_2$ ), 98.0 (CH), 122.5 (CH), 123.7 (2x $\text{CF}_3$ ,  $J^1_{\text{C-F}} = 272.8$  Hz), 125.3 (CH), 126.7 (CH), 130.6 (2xC,  $J^2_{\text{C-F}} = 32.7$  Hz), 133.4 (2xCH), 138.8 (C), 143.8 (C), 153.3 (CH) ppm. EM (IQ)  $m/z$  (%): 439 ( $\text{M}^+ + 1$ , 3), 337 ( $\text{M}^+ - \text{OTHP}$ , 10), 271 (6), 85 (100). EMAR (IQ): Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{O}_2\text{Si}$ , 439.1528; encontrada: 439.1522.

**(1Z,3E)-1-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]dimetilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-1,3-dieno (17'h).**

Siguiendo el procedimiento general, la reacción de  $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$  (371 mg, 1.44 mmol) y (*E*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenildimetilsilil]-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (**22'h**) (96 mg, 0.22 mmol) en THF (20 mL) generó el compuesto **17'h** (50 mg, 52%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.45 (s, 6H), 1.4-1.7 (m, 6H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.95 (dd,  $J = 14.2, 5.6$  Hz, 1H), 4.22 (dd,  $J = 14.2, 5.1$  Hz, 1H), 4.55 (t,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 5.70 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 5.91 (dt,  $J = 15.1, 5.4$  Hz, 1H), 6.30 (dd,  $J = 15.1, 12.1$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 14.2, 12.1$  Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.91 (s, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -1.0 (2x $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 62.0 ( $\text{CH}_2$ ), 66.7 ( $\text{CH}_2$ ), 97.9 (CH), 122.7 (CH), 123.6 (2x $\text{CF}_3$ ,  $J^1_{\text{C-F}} = 272.8$  Hz), 127.1 (CH), 130.6 (CH), 130.7 (2C,  $J^2_{\text{C-F}} = 32.8$  Hz), 133.5 (2xCH), 134.4 (CH), 147.8 (CH), 152.1 (C) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 439 ( $\text{M}^+ + 1$ , 3), 337 (35), 271 (6), 85 (100). EMAR (ESI): Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{O}_2\text{Si}$ , 439.1528; encontrada: 439.1522.

**Diisopropil (1Z,3E)-3-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dienil silanol (17b).**

Sobre una disolución de (1Z,3E)-1-diisopropilsilil-3-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (**17e**) (40 mg, 0.14 mmol) en acetonitrilo (1 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (5  $\mu\text{L}$ , 0.27 mmol) se añadió el complejo  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$  (2 mg,  $2.7 \times 10^{-3}$  mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) y se extrajo con dietil éter (3x5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron. El crudo de reacción se purificó por

cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70:30 hexano/AcOEt) obteniéndose el compuesto **17b** (24 mg, 53%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0-1.1 (m, 14H), 1.5-1.6 (m, 6H), 1.81 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 11.5, 7.3 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 11.5, 7.2 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 5.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 13.6 (2xCH), 16.1 (2xCH<sub>3</sub>), 17.4 (2xCH<sub>3</sub>), 17.6 (2xCH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 62.1 (CH<sub>2</sub>), 63.4 (CH<sub>2</sub>), 98.7 (CH), 122.9 (CH), 125.7 (CH), 142.0 (C), 151.5 (CH) ppm. EM (ESI) *m/z* (%): 335 (M<sup>+</sup>+Na, 100). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>3</sub>Si, 335.2018; encontrada: 335.2020.

**Diisopropil (1Z,3E)-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dienil silanol (17'b).**

Sobre una disolución de (1Z,3E)-1-diisopropilsilil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)penta-1,3-dieno (**17'e**) (33 mg, 0.12 mmol) en acetonitrilo (1 mL) y H<sub>2</sub>O (4 μL, 0.24 mmol) se añadió el complejo [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cymene)]<sub>2</sub> (2 mg, 2.3x10<sup>-3</sup> mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (5 mL) y se extrajo con dietil éter (3x5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron. El crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70:30 hexano/AcOEt) obteniéndose el compuesto **17'b** (24 mg, 69%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0-1.1 (m, 14H), 1.5-1.7 (m, 6H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 14.0, 6.3 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.82 (dt, *J* = 15.2, 5.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 15.2, 11.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 14.4, 11.3 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 13.5 (2xCH), 16.8 (2xCH<sub>3</sub>), 17.1 (2xCH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 62.2 (CH<sub>2</sub>), 67.1 (CH<sub>2</sub>), 98.0 (CH), 126.8 (CH), 132.8 (CH), 133.0 (CH), 147.9 (CH) ppm. EM (ESI) *m/z* (%): 321 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 245 (22). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>3</sub>Si, 321.1856; encontrada: 321.1848.

**Procedimiento general para el acoplamiento de Hiyama de los organosilanos 16, 16' y 17, 17' con los yoduros de trienilo 13, 13':**

Sobre una disolución de organosilano **16** ó **17** (1.5-2.5 equiv.) en THF (20 mL/mmol) se añadió, gota a gota, TBAF (1.0 M en THF, 2-3 equiv.) y la mezcla se agitó durante 30 min (0 °C ó ta). Se añadieron, sucesivamente a temperatura ambiente, una disolución de yoduro de trienilo **13** ó **13'** (1 equiv.) en THF y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>•CHCl<sub>3</sub> (5x10<sup>-2</sup>-0.1 equiv.) y la mezcla se agitó durante 1 h (*E*) ó 1-2 h (*Z*). Se añadió dietil éter, se filtró a través de silica gel y se eliminó el disolvente a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 95:5 (éteres) ó 70:30 (alcoholes) hexano/AcOEt) para generar los retinil éteres (**5-12**) y los *trans*-retinoles (**4**) como aceites amarillos.



***trans*-9,13-Bisdesmetil-tetrahidropiran-2-il retinil éter (9).**

Acoplamiento del siloxano: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de siloxano **16'a** (50 mg, 0.18 mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 360  $\mu$ L, 0.360 mmol) durante 30 min a ta, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (41 mg, 0.14 mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (9 mg,  $9 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **9** en un 86% de rendimiento (40 mg).

Acoplamiento del silanol: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de silanol **16'b** (26 mg, 0.10 mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 165  $\mu$ L, 0.165 mmol) durante 30 min a ta, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (20 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (4 mg,  $3 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **9** en un 88% de rendimiento (20 mg).

Acoplamiento del silaciclobutano: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de silaciclobutano **16'c** (17 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 100  $\mu$ L, 0.10 mmol) durante 5 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (3 mg,  $3 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **9** en un 88% de rendimiento (15 mg).

Acoplamiento del bencilsilano: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de bencilsilano **16'd** (32 mg, 0.10 mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 130  $\mu$ L, 0.13 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (20 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (2 mg,  $2 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **9** en un 79% de rendimiento (18 mg).

Acoplamiento del sililhidruro: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de sililhidruro **16'e** (21 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (5 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 100  $\mu$ L, 0.10 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (20 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (1 mg,  $1 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **9** en un 79% de rendimiento (18 mg).

Acoplamiento del alilsilano: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de alilsilano **16'f** (20 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 99  $\mu$ L, 0.10 mmol) durante 5 min a ta, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (1 mg,  $1 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **9** en un 82% de rendimiento (14 mg).

*Acoplamiento del [3,5-bis(trifluorometil)fenil]silano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de [3,5-bis(trifluorometil)fenil]silano **16'h** (33 mg, 0.10 mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 100  $\mu$ L, 0.10 mmol) durante 30 min a ta, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (3 mg,  $2.5 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **9** en un 94% de rendimiento (16 mg).

*Acoplamiento del piridilsilano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de piridilsilano **16'i** (30 mg, 0.10 mmol) en THF (4 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 100  $\mu$ L, 0.10 mmol) durante 30 min a ta, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (20 mg,  $6.6 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (3 mg,  $3 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **9** en un 84% de rendimiento (19 mg).

*Acoplamiento del tienilsilano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de tienilsilano **16'j** (24 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 165  $\mu$ L, 0.165 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (3 mg,  $2 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **9** en un 88% de rendimiento (15 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.02 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 8H), 1.72 (s, 3H), 2.01 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.03 (dd,  $J = 13.1, 6.8$  Hz, 1H), 4.28 (dd,  $J = 13.1, 4.6$  Hz, 1H), 4.65 (t,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 5.7-5.8 (m, 1H), 6.1-6.4 (m, 7H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.2 ( $\text{CH}_2$ ), 19.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 (C), 39.6 ( $\text{CH}_2$ ), 62.1 ( $\text{CH}_2$ ), 67.4 ( $\text{CH}_2$ ), 97.8 (CH), 129.1 (CH), 130.4 (C), 130.8 (CH), 131.3 (CH), 132.2 (CH), 133.0 (CH), 133.2 (CH), 133.5 (CH), 134.5 (CH), 137.5 (C) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 365 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 78), 343 ( $\text{M}^+ + 1$ , 14), 241 (100). EMAR (ESI): Calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NaO}_2$ , 365.2456; encontrada: 365.2457.

#### ***trans*-9-Desmetil-tetrahidropiran-2-il retinil éter (10).**

*Acoplamiento del siloxano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de siloxano **16a** (43 mg, 0.15 mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 200  $\mu$ L, 0.20 mmol) durante 30 min a ta, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (30 mg, 0.10 mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (5 mg,  $5 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **10** en un 86% de rendimiento (31 mg).

*Acoplamiento del silanol:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de silanol **16b** (28 mg, 0.10 mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 165  $\mu$ L, 0.165 mmol) durante 30 min a ta, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (20

mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (4 mg,  $4 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **10** en un 72% de rendimiento (17 mg).

*Acoplamiento del silaciclobutano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de silaciclobutano **16c** (20 mg,  $7.4 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 150  $\mu\text{L}$ , 0.15 mmol) durante 5 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (3 mg,  $3 \times 10^{-3}$  mmol) generó, después de agitación durante 2 h a ta, el compuesto **10** en un 73% de rendimiento (13 mg).

*Acoplamiento del bencilsilano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de bencilsilano **16d** (50 mg, 0.15 mmol) en THF (4 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 200  $\mu\text{L}$ , 0.20 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (30 mg, 0.10 mmol) en THF (2 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (3 mg,  $3 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **10** en un 73% de rendimiento (26 mg).

*Acoplamiento del sililhidruro:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de sililhidruro **16e** (22 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 100  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (1 mg,  $1 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **10** en un 90% de rendimiento (16 mg).

*Acoplamiento del alilsilano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de alilsilano **16f** (21 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 99  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) durante 5 min a ta, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (1 mg,  $1 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **10** en un 79% de rendimiento (14 mg).

*Acoplamiento de [3,5-bis(trifluorometil)fenil]silano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de [3,5-bis(trifluorometil)fenil]silano **16h** (34 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 200  $\mu\text{L}$ , 0.20 mmol) durante 30 min a ta, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (3 mg,  $3 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **10** en un 90% de rendimiento (16 mg).

*Acoplamiento del piridilsilano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de piridilsilano **16i** (31 mg, 0.10 mmol) en THF (4 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 100  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) durante 30 min a ta, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'**

(20 mg,  $6.6 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (6 mg,  $5 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **10** en un 93% de rendimiento (22 mg).

*Acoplamiento del tienilsilano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de tienilsilano **16j** (24 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 100  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (3 mg,  $3 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **10** en un 79% de rendimiento (14 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.02 (s, 6H), 1.3-1.4 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 8H), 1.72 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.01 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.18 (dd,  $J = 12.8$ , 7.4 Hz, 1H), 4.35 (dd,  $J = 12.8$ , 6.4 Hz, 1H), 4.64 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 5.64 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.1-6.3 (m, 6H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.6 ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_2$ ), 19.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 (2x $\text{CH}_3$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 34.1 (C), 39.7 ( $\text{CH}_2$ ), 62.2 ( $\text{CH}_2$ ), 63.6 ( $\text{CH}_2$ ), 97.9 (CH), 127.7 (CH), 128.7 (CH), 130.2 (C), 131.3 (CH), 131.7 (CH), 133.3 (CH), 134.0 (CH), 136.0 (CH), 137.1 (C), 137.5 (C) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 379 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 7), 357 ( $\text{M}^+ + 1$ , 3), 255 (21), 245 (100). EMAR (ESI): Calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{O}_2$ , 357.2793; encontrada: 357.2800.

#### ***trans*-13-Desmetil-tetrahidropiran-2-il retinil éter (11).**

*Acoplamiento del siloxano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de siloxano **16'a** (38 mg, 0.14 mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 252  $\mu\text{L}$ , 0.252 mmol) durante 30 min a ta, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (40 mg, 0.13 mmol) en THF (2 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (7 mg,  $7 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **11** en un 84% de rendimiento (38 mg).

*Acoplamiento del silanol:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de silanol **16'b** (43 mg, 0.18 mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 252  $\mu\text{L}$ , 0.252 mmol) durante 30 min a ta, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (40 mg, 0.13 mmol) en THF (2 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (4 mg,  $4 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **11** en un 89% de rendimiento (40 mg).

*Acoplamiento del silaciclobutano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de silaciclobutano **16'c** (16 mg,  $6 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 117  $\mu\text{L}$ , 0.117 mmol) durante 5 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (3 mg,  $3 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **11** en un 83% de rendimiento (14 mg).

Acoplamiento del bencilsilano: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de bencilsilano **16'd** (31 mg, 0.10 mmol) en THF (1 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 132  $\mu$ L, 0.132 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (20 mg, 0.06 mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (2 mg,  $2 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **11** en un 80% de rendimiento (18 mg).

Acoplamiento del sililhidruro: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de sililhidruro **16'e** (23 mg,  $8 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 110  $\mu$ L, 0.11 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (17 mg, 0.05 mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (1 mg,  $1 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **11** en un 84% de rendimiento (16 mg).

Acoplamiento del alilsilano: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de alilsilano **16'f** (19 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 95  $\mu$ L,  $9 \times 10^{-2}$  mmol) durante 5 min a ta, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (1 mg,  $1 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **11** en un 93% de rendimiento (15 mg).

Acoplamiento del [3,5-bis(trifluorometil)fenil]silano: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de [3,5-bis(trifluorometil)fenil]silano **16'h** (31 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 100  $\mu$ L, 0.10 mmol) durante 30 min a ta, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (3 mg,  $2 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **11** en un 95% de rendimiento (16 mg).

Acoplamiento del piridilsilano: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de piridilsilano **16'i** (29 mg,  $9.4 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 150  $\mu$ L, 0.15 mmol) durante 5 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (20 mg,  $6 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (6 mg,  $5 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **11** en un 75% de rendimiento (17 mg).

Acoplamiento del tienilsilano: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de tienilsilano **16'j** (22 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 100  $\mu$ L, 0.10 mmol) durante 5 min a ta, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (3 mg,  $2 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **11** en un 83% de rendimiento (14 mg).

Acoplamiento del [2-(hidroximetil)fenil]silano: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de [2-(hidroximetil)fenil]silano **16'l** (22 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en

THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 100  $\mu$ L, 0.10 mmol) durante 5 min a ta, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (3 mg,  $2 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **11** en un 83% de rendimiento (14 mg). Cuando se emplearon otros activantes como  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (28 mg, 0.2 mmol) ó  $\text{CsCO}_3$  (39 mg, 0.2 mmol) la reacción no tuvo lugar, mientras que con TMSOK (25 mg, 0.19 mmol) se obtuvo un 35% de rendimiento (6 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.02 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 8H), 1.71 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.01 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.04 (dd,  $J = 12.5$ , 5.8 Hz, 1H), 4.37 (dd,  $J = 12.5$ , 6.0 Hz, 1H), 4.66 (t,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 5.79 (dt,  $J = 15.0$ , 5.9 Hz, 1H), 6.06 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 6.09 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.17 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.25 (dd,  $J = 14.5$ , 10.9 Hz, 1H), 6.37 (dd,  $J = 15.0$ , 10.9 Hz, 1H), 6.58 (dd,  $J = 14.5$ , 11.4 Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.6 ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_2$ ), 19.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 (C), 39.6 ( $\text{CH}_2$ ), 62.1 ( $\text{CH}_2$ ), 67.4 ( $\text{CH}_2$ ), 97.8 (CH), 126.9 (CH), 128.9 (CH), 129.3 (C), 129.8 ( $2 \times \text{CH}$ ), 131.6 (CH), 133.4 (CH), 136.5 (C), 137.5 (CH), 137.8 (C) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 379 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 1), 357 ( $\text{M}^+ + 1$ , 3), 255 (57), 245 (100). EMAR (ESI): Calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{O}_2$  357.2793; encontrada: 357.2791.

#### ***trans*-Tetrahidropiran-2-il retinil éter (12).**

Acoplamiento del siloxano: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de siloxano **16a** (40 mg, 0.14 mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 220  $\mu$ L, 0.22 mmol) durante 30 min a ta, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (30 mg,  $9.5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (5 mg,  $5 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **12** en un 86% de rendimiento (30 mg).

Acoplamiento del silanol: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de silanol **16b** (68 mg, 0.26 mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 190  $\mu$ L, 0.19 mmol) durante 5 min a ta, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (35 mg, 0.11 mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (6 mg,  $6 \times 10^{-3}$  mmol) generó, después de agitación durante 4 h, el compuesto **12** en un 89% de rendimiento (36 mg). *Activación con  $\text{Ag}_2\text{O}$* : Sobre una suspensión de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (7 mg,  $6 \times 10^{-3}$  mmol) y  $\text{Ag}_2\text{O}$  (28 mg, 0.12 mmol) en THF (2 mL) se añadieron secuencialmente el silanol **16b** (63 mg, 0.24 mmol) y el yoduro **13** (39 mg, 0.12 mmol) y la mezcla se calentó a 50  $^\circ\text{C}$  durante 8 h. Se filtró a través de alúmina neutra y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 95:5 hexano/AcOEt) obteniéndose el compuesto **12** en un 61% de rendimiento (27 mg). *Activación con TMSOK*: Sobre una suspensión de trimetilsilanolato potásico (25 mg, 0.19 mmol) en dioxano (2 mL) se añadió el silanol **16b** (36 mg, 0.15 mmol) y la mezcla se agitó durante 30

min. Se añadieron, secuencialmente, el yoduro **13** (30 mg,  $9 \times 10^{-2}$  mmol) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (5 mg,  $5 \times 10^{-3}$  mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. Se filtró a través de alúmina neutra y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 95:5 hexano/AcOEt) para generar el compuesto **12** en un 74% de rendimiento (25 mg).

*Acoplamiento del silaciclobutano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de silaciclobutano **16c** (19 mg,  $7.1 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 150  $\mu\text{L}$ , 0.150 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (15 mg,  $4.8 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (3 mg,  $3 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **12** en un 85% de rendimiento (15 mg).

*Acoplamiento del bencilsilano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de bencilsilano **16d** (31.6 mg,  $9.6 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 128  $\mu\text{L}$ , 0.128 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (20 mg,  $6.4 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (2 mg,  $2 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **12** en un 77% de rendimiento (18 mg).

*Acoplamiento del sililhidruro:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de sililhidruro **16e** (28 mg,  $9.6 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 96  $\mu\text{L}$ , 0.96 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (2 mg,  $2 \times 10^{-2}$  mmol) generó el compuesto **12** en un 85% de rendimiento (15 mg).

*Acoplamiento del alilsilano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de alilsilano **16f** (20 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 95  $\mu\text{L}$ ,  $9 \times 10^{-2}$  mmol) durante 5 min a ta, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (1 mg,  $1 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **12** en un 82% de rendimiento (14 mg).

*Acoplamiento del [3,5-bis(trifluorometil)fenil]silano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de [3,5-bis(trifluorometil)fenil]silano **16h** (33 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 100  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) durante 30 min a ta, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (3 mg,  $3 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **12** en un 85% de rendimiento (15 mg).

*Acoplamiento del piridilsilano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de piridilsilano **16i** (22 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 150  $\mu\text{L}$ , 0.15 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro

**13** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (3 mg,  $3 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **12** en un 80% de rendimiento (14 mg).

*Acoplamiento del tienilsilano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de tienilsilano **16j** (23 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 190  $\mu\text{L}$ , 0.19 mmol) durante 5 min a ta, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (3 mg,  $3 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **12** en un 80% de rendimiento (14 mg).

*Reacción “one-pot”. Hidrosililación + acoplamiento de Hiyama:* Sobre una disolución de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 15  $\mu\text{L}$ ,  $1.5 \times 10^{-3}$  mmol) y *t*-Bu<sub>3</sub>P (1  $\mu\text{L}$ ,  $2 \times 10^{-3}$  mmol) en THF (1 mL) se añadió, gota a gota, 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (31 mg, 0.237 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió, durante 5 min, una disolución de (*E*)-3-metil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-3-en-1-ino (**23**) (52 mg, 0.28 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadieron, secuencialmente, TBAF (1.0 M en THF, 632  $\mu\text{L}$ , 0.632 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (8 mg,  $8 \times 10^{-3}$  mmol) y una disolución de yoduro **13** (50 mg, 0.16 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Pasado ese tiempo, se filtró a través de alúmina neutra y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 95:5 hexano/AcOEt) para generar el compuesto **12** en un 74% de rendimiento (44 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.02 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 8H), 1.71 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.01 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.19 (dd,  $J = 12.8, 7.4$  Hz, 1H), 4.37 (dd,  $J = 12.8, 6.5$  Hz, 1H), 4.64 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 5.66 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.07 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 6.08 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.13 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.32 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 6.59 (dd,  $J = 15.1, 11.2$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.7 (2xCH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>), 19.5 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (2xCH<sub>3</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (C), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 62.3 (CH<sub>2</sub>), 63.7 (CH<sub>2</sub>), 97.9 (CH), 124.8 (CH), 126.6 (CH), 127.7 (CH), 129.2 (C), 130.2 (CH), 135.9 (C), 136.5 (CH), 137.4 (C), 137.6 (CH), 137.8 (C) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 393 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 12), 371 ( $\text{M}^+ + 1$ , 8), 269 (89), 245 (100). EMAR (ESI): Calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{O}_2$ , 371.2950; encontrada: 371.2958.

#### 11-*cis*-9,13-Bisdesmetil-tetrahidropiran-2-il retinil éter (5).

*Acoplamiento del silanol:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de silanol **17'b** (23 mg,  $8 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 104  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'**



(15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (1 mg,  $1 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **5** en un 82% de rendimiento (14 mg).

*Acoplamiento del silaciclobutano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de silaciclobutano **17'c** (24 mg,  $9 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 157  $\mu\text{L}$ , 0.157 mmol) durante 5 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (20 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL), y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (3 mg,  $3 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **5** en un 79% de rendimiento (18 mg).

*Acoplamiento del bencilsilano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de bencilsilano **17'd** (47 mg, 0.15 mmol) en THF (4 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 200  $\mu\text{L}$ , 0.20 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (30 mg, 0.10 mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (3 mg,  $3 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **5** en un 70% de rendimiento (17 mg).

*Acoplamiento del sililhidruro:* Siguiendo el acoplamiento general, el tratamiento de una disolución de sililhidruro **17'e** (22 mg,  $8 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 100  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (2 mg,  $2 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **5** en un 71 % de rendimiento (12 mg).

*Acoplamiento del [3,5-bis(trifluorometil)fenil]silano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de [3,5-bis(trifluorometil)fenil]silano **17'h** (33 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 100  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) durante 5 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (3 mg,  $2 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **5** en un 71% de rendimiento (12 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.02 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 8H), 1.72 (s, 3H), 2.02 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.07 (dd,  $J = 12.5, 6.9$  Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J = 12.5, 5.8$  Hz, 1H), 4.67 (t,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 5.81 (dt,  $J = 15.0, 6.2$  Hz, 1H), 5.96 (dd,  $J = 11.1, 10.8$  Hz, 1H), 6.04 (dd,  $J = 11.1, 10.8$  Hz, 1H), 6.16 (dd,  $J = 15.5, 9.8$  Hz, 1H), 6.22 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.31 (dd,  $J = 14.6, 9.8$  Hz, 1H), 6.63 (dd,  $J = 14.6, 11.1$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J = 15.0, 11.1$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.2 ( $\text{CH}_2$ ), 19.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 (C), 39.6 ( $\text{CH}_2$ ), 62.2 ( $\text{CH}_2$ ), 67.4 ( $\text{CH}_2$ ), 97.8 (CH), 126.1 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 130.0 (CH), 130.1 (CH), 130.5 (C), 132.7 (CH), 133.2 (CH), 135.1 (CH), 137.4 (C) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 365 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 25), 269

(9), 241 (100), 149 (23). EMAR (ESI): Calculada para  $C_{23}H_{34}NaO_2$ , 365.2456; encontrada: 365.2460.

### 11-*cis*-9-Desmetil-tetrahidropiran-2-il retinil éter (6).

*Acoplamiento del silanol:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de silanol **17b** (23 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 100  $\mu$ L, 0.10 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$  (1 mg,  $1 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **6** en un 79% de rendimiento (14 mg).

*Acoplamiento del silaciclobutano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de silaciclobutano **17c** (40 mg, 0.15 mmol) en THF (3 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 300  $\mu$ L, 0.30 mmol) durante 5 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (30 mg, 0.10 mmol) en THF (1 mL) y  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$  (5 mg,  $5 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **6** en un 76% de rendimiento (27 mg).

*Acoplamiento del bencilsilano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de bencilsilano **17d** (50 mg, 0.15 mmol) en THF (4 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 200  $\mu$ L, 0.20 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (30 mg, 0.10 mmol) en THF (1 mL) y  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$  (3 mg,  $3 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **6** en un 76% de rendimiento (21 mg).

*Acoplamiento del sililhidruro:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de sililhidruro **17e** (22 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (5 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 100  $\mu$ L, 0.10 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$  (2 mg,  $2 \times 10^{-2}$  mmol) generó el compuesto **6** en un 73% de rendimiento (13 mg).

*Acoplamiento del [3,5-bis(trifluorometil)fenil]silano:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de [3,5-bis(trifluorometil)fenil]silano **17h** (33 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (3 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 100  $\mu$ L, 0.10 mmol) durante 5 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13'** (30 mg, 0.10 mmol) en THF (1 mL) y  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$  (5 mg,  $5 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **6** en un 79% de rendimiento (28 mg).

$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.02 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 8H), 1.72 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 2.01 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.17 (dd,  $J$  = 12.7, 7.3 Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J$  = 12.7, 6.3 Hz, 1H), 4.66 (t,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 5.66 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H),

5.82 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 6.03 (t,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 6.1-6.2 (m, 2H), 6.31 (dd,  $J = 14.5, 9.7$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J = 14.5, 11.7$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17.1 ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_2$ ), 19.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $2\times\text{CH}_3$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 34.1 (C), 39.7 ( $\text{CH}_2$ ), 62.3 ( $\text{CH}_2$ ), 63.6 ( $\text{CH}_2$ ), 97.9 (CH), 127.8 ( $2\times\text{CH}$ ), 129.1 (CH), 130.3 (C), 132.3 ( $2\times\text{CH}$ ), 132.4 (CH), 135.7 (CH), 137.0 (C), 137.4 (C) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 357 ( $\text{M}^+ + 1$ , 43), 355 (51), 255 (95). EMAR (ESI): Calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{O}_2$ , 357.2793; encontrada: 357.2789.

### 11-*cis*-13-Desmetil-tetrahidropiran-2-il retinil éter (7).

Acoplamiento del silanol: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de silanol **17'b** (22 mg,  $7\times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 100  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (15 mg,  $5\times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$  (1 mg,  $1\times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **7** en un 77% de rendimiento (13 mg).

Acoplamiento del silaciclobutano: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de silaciclobutano **17'c** (15 mg,  $6\times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 252  $\mu\text{L}$ , 0.252 mmol) durante 5 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (17 mg,  $5\times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$  (3 mg,  $3\times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **7** en un 78% de rendimiento (15 mg).

Acoplamiento del bencilsilano: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de bencilsilano **17'd** (40 mg, 0.12 mmol) en THF (4 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 168  $\mu\text{L}$ , 0.168 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (26 mg,  $8\times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$  (4 mg,  $4\times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **7** en un 76% de rendimiento (20 mg).

Acoplamiento del sililhidruro: Siguiendo el procedimiento genral, el tratamiento de una disolución de sililhidruro **17'e** (40 mg, 0.13 mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 168  $\mu\text{L}$ , 0.168 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (26 mg,  $8\times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$  (2 mg,  $2\times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **7** en un 82 % de rendimiento (24 mg).

Acoplamiento del [3,5-bis(trifluorometil)fenil]silano: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de [3,5-bis(trifluorometil)fenil]silano **17'h** (23 mg,  $5\times 10^{-3}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 100  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) durante 5 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (11 mg,  $4\times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$  (3 mg,  $2\times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **7** en un 81% de rendimiento (10 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.01 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 8H), 1.71 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.01 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.07 (dd,  $J = 13.0$ , 6.7 Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J = 13.0$ , 5.9 Hz, 1H), 4.66 (t,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 5.82 (dt,  $J = 15.0$ , 6.3 Hz, 1H), 6.03 (t,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 6.14 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.18 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.35 (dd,  $J = 12.0$ , 11.1 Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J = 15.0$ , 11.1 Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.3 ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_2$ ), 19.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $2\times\text{CH}_3$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 (C), 39.6 ( $\text{CH}_2$ ), 62.2 ( $\text{CH}_2$ ), 67.5 ( $\text{CH}_2$ ), 97.8 (CH), 124.7 (CH), 125.9 (CH), 127.4 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 129.4 (C), 130.3 (CH), 136.9 (C), 137.7 (C), 137.8 (CH) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 379 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 42), 355 ( $\text{M}^+ + 1$ , 51), 255 (100). EMAR (ESI): Calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Na}$ , 379.2613; encontrada: 379.2608.

### 11-*cis*-Tetrahidropiran-2-il retinil éter (**8**).

Acoplamiento del silanol: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de silanol **17b** (22 mg,  $7\times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 95  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (15 mg,  $5\times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$  (1 mg,  $1\times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **8** en un 71% de rendimiento (12 mg).

Acoplamiento del silaciclobutano: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de silaciclobutano **17c** (21 mg,  $8\times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 189  $\mu\text{L}$ , 0.189 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (15 mg,  $5\times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$  (4 mg,  $4\times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **8** en un 85% de rendimiento (15 mg).

Acoplamiento del bencilsilano: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de bencilsilano **17d** (80 mg, 0.242 mmol) en THF (5 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 322  $\mu\text{L}$ , 0.322 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (50 mg, 0.16 mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$  (4 mg,  $4\times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **8** en un 78% de rendimiento (36 mg).

Acoplamiento del sililhidruro: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de sililhidruro **17e** (28 mg, 0.10 mmol) en THF (5 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 96  $\mu\text{L}$ , 0.96 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (15 mg,  $5\times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$  (2 mg,  $2\times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **8** en un 73 % de rendimiento (13 mg).

Acoplamiento del [3,5-bis(trifluorometil)fenil]silano: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de [3,5-bis(trifluorometil)fenil]silano **17h** (32 mg,  $7\times 10^{-2}$

mmol) en THF (2 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 100  $\mu$ L, 0.10 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (15 mg,  $5 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (3 mg,  $2 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **8** en un 74% de rendimiento (13 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.01 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 8H), 1.70 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.01 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.18 (dd,  $J = 12.7, 6.3$  Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J = 12.7, 6.3$  Hz, 1H), 4.65 (t,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 5.68 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 5.90 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 6.07 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.18 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.33 (t,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.2 ( $\text{CH}_3$ ), 17.3 ( $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ), 19.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 (C), 39.6 ( $\text{CH}_2$ ), 62.3 ( $\text{CH}_2$ ), 63.7 ( $\text{CH}_2$ ), 97.9 (CH), 124.9 (CH), 126.5 (CH), 126.9 (CH), 127.9 (CH), 129.1 (C), 132.7 (CH), 137.0 (C), 137.6 (C), 137.8 (C), 138.0 (CH) ppm. EM (ESI)  $m/z$  (%): 393 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 10), 371 ( $\text{M}^+ + 1$ , 8), 269 (44), 245 (100). EMAR (ESI): Calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{O}_2$ , 371.2950; encontrada, 371.2947.

#### ***trans*-Retinol (4).**

Mediante acoplamiento de Hiyama del bencilsilano **15d**: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de bencilsilano **15d** (31.6 mg,  $9.61 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 128  $\mu$ L, 0.128 mmol) durante 30 min, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (20 mg,  $6.43 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (2 mg,  $2.12 \times 10^{-3}$  mmol) generó el compuesto **4** en un 77% de rendimiento (18 mg).

Por desprotección del tetrahidropiraniol éter **12**: Sobre una disolución de *trans*-tetrahidropiraniol-2-il retinil éter (**12**) (25 mg,  $7 \times 10^{-2}$  mmol) en MeOH (3 mL) se añadieron, secuencialmente,  $\text{H}_2\text{O}$  (72  $\mu$ L, 4.00 mmol) y cloruro de trimetilsililo (50  $\mu$ L, 0.39 mmol) y la reacción se agitó al aire durante 10 minutos. Se añadió disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con dietil éter ( $2 \times 15$  mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua ( $2 \times 15$  mL) y disolución saturada de NaCl ( $2 \times 15$  mL), se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 80:20 hexano/AcOEt) generando el compuesto **4** en un 74% de rendimiento (14 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.02 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.01 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 4.30 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 5.69 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.08 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.12 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 6.16 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.28 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.59 (dd,  $J = 15.2, 11.0$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.6

(CH<sub>3</sub>), 12.7 (CH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 28.9 (2xCH<sub>3</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (C), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 59.5 (CH<sub>2</sub>), 125.2 (CH), 126.8 (CH), 129.2 (C), 129.9 (CH), 130.0 (CH), 136.2 (C), 136.3 (CH), 136.9 (C), 137.6 (CH), 137.8 (C) ppm. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3429 (f, O-H), 2930 (f, CH) cm<sup>-1</sup>. EM (ESI)  $m/z$  (%): 309 (M<sup>+</sup>+Na, 3), 285 (M<sup>+</sup>-1, 30), 269 (60), 245 (100). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>NaO: 309.2194; encontrada: 309.2195.

***trans*-11-Deuteroretinol (11-D-4).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de bencilsilano **5-D-15d** (117 mg, 0.474 mmol) en THF (1 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 632  $\mu$ L, 0.633 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (100 mg, 0.317 mmol) en THF (1 mL) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>•CHCl<sub>3</sub> (7.2 mg, 7.91x10<sup>-3</sup> mmol) generó el compuesto **11-D-4** en un 80% de rendimiento (72.7 mg) (>95% 11-D determinado por <sup>1</sup>H RMN).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.02 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.01 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 4.2-4.3 (m, 2H), 5.69 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.11 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H), 6.17 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  12.7 (CH<sub>3</sub>), 12.8 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 29.0 (2xCH<sub>3</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (C), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 59.6 (CH<sub>2</sub>), 126.8 (CH), 129.3 (C), 129.9 (CH), 130.0 (CH), 136.0 (C), 136.2 (CH), 137.0 (C), 137.6 (CH), 137.8 (C) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 286 (M<sup>+</sup>-1, 26), 270 (100). EMAR (ESI-TOF): Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>DO, 287.2359; encontrada: 287.2359.

***trans*-12-Deuteroretinol (12-D-4).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de bencilsilano **4-D-15d** (117 mg, 0.474 mmol) en THF (1 mL) con TBAF (1.0 M en THF, 632  $\mu$ L, 0.633 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (100 mg, 0.317 mmol) en THF (1 mL) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>•CHCl<sub>3</sub> (7.2 mg, 7.91x10<sup>-3</sup> mmol) generó el compuesto **12-D-4** en un 82% de rendimiento (74.5 mg) (>95% 12-D determinado por <sup>1</sup>H RMN).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.95 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.94 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 4.24 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 5.62 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 6.03 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 6.04 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 6.10 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 6.53 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  12.6 (CH<sub>3</sub>), 12.7 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>), 28.9 (2xCH<sub>3</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (C), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 59.5 (CH<sub>2</sub>), 125.1 (CH), 126.7 (CH), 129.2 (C), 129.9 (CH), 130.0 (CH), 136.2 (C), 136.9 (C), 137.6 (CH), 137.8 (C) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 286 (M<sup>+</sup>-1, 100). EMAR (ESI-TOF): Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>DO, 287.2359; encontrada: 287.2357.

***trans*-11,12-Dideuteroretinol (11,12-D<sub>2</sub>-4).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de bencilsilano **4,5-D<sub>2</sub>-15d** (170 mg, 0.683 mmol) en THF (0.1 M) con TBAF (1.0 M en THF, 911  $\mu$ L, 0.911 mmol) durante 30 min a 0 °C, seguido de la adición de una disolución de yoduro **13** (144 mg, 0.455 mmol) en THF (1 mL) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>•CHCl<sub>3</sub> (10.4 mg, 1.14x10<sup>-2</sup> mmol) generó el compuesto **11,12-D<sub>2</sub>-4** en un 78% de rendimiento (103 mg) (>95% 11,12-D<sub>2</sub> determinado por <sup>1</sup>H RMN).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.02 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.01 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 4.30 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 5.68 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 6.09 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.17 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  12.6 (CH<sub>3</sub>), 12.8 (CH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 28.9 (2xCH<sub>3</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (C), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 59.4 (CH<sub>2</sub>), 126.7 (CH), 129.3 (C), 129.9 (CH), 130.0 (CH), 136.1 (C), 136.8 (C), 137.6 (CH), 137.8 (C) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 286 (M<sup>+</sup>-1, 15), 203 (52), 181 (100). EMAR (ESI-TOF): Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>D<sub>2</sub>O, 287.2344; encontrada: 287.2340.

**Procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira de los eninos **23**, **23'** y **26** con el yoduro de trienilo **13**:**

Sobre una disolución de 2-[(1'*E*,3'*E*)-3'-metil-4'-yodobuta-1',3'-dien-1'-il]-1,3,3-trimetilciclohex-1-eno (**13**) (1 equiv.) en THF se adicionó, en ausencia de luz, CuI (9x10<sup>-2</sup> equiv.), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (9x10<sup>-2</sup> equiv.) y pirrolidina (2 equiv.) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. Transcurrido ese tiempo se añadió una disolución de los eninos **26**, **23** ó **23'** (1.6 equiv.) en THF ó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se agitó durante 6 h. Se añadió disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con éter dietílico (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (anh.) y se concentraron. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70:30 ó 95:5 hexano/AcOEt) obteniéndose los 11,12-dideshidro retinoides **35**, **36** y **36'**, respectivamente, como aceites amarillos.

**11,12-Dideshidro retinol (35).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de yoduro **13** (78.0 mg, 0.247 mmol), CuI (4.2 mg, 2.22x10<sup>-2</sup> mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (15.6 mg, 2.22x10<sup>-2</sup> mmol) y pirrolidina (0.5 mL) en THF (2.5 mL) con una disolución de (*E*)-3-metilpent-2-en-4-in-1-ol (**26**) (37.9 mg, 0.39 mmol) en THF (1 mL) durante 6 h generó, después de purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70:30 hexano/AcOEt), el compuesto **35** en un 95% de rendimiento (67.7 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.99 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.99 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 4.23 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.98 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 6.08 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.23 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15.1 ( $\text{CH}_3$ ), 17.7 ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 28.9 ( $2\times\text{CH}_3$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 (C), 39.5 ( $\text{CH}_2$ ), 59.3 ( $\text{CH}_2$ ), 86.9 (C), 98.3 (C), 108.3 (CH), 121.6 (C), 129.5 (CH), 130.1 (C), 134.3 (CH), 135.4 (CH), 137.4 (C), 147.5 (C) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 307 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 18), 267 ( $\text{M}^+ - \text{NaOH}$ , 100), 245 (11), 211 (14). EMAR (ESI-TOF): Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NaO}$ : 307.2032; encontrada: 307.2030.

#### **Tetrahidro-2H-piranil 11,12-dideshidro retinil éter (36).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de yoduro **13** (54 mg, 0.171 mmol), CuI (2.9 mg,  $1.54\times 10^{-2}$  mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (10.8 mg,  $1.54\times 10^{-2}$  mmol) y pirrolidina (0.3 mL) en THF (2.5 mL) con una disolución de (*E*)-2-[(3-metilpent-2-en-4-in-1-il)oxi]tetrahidro-2H-pirano (**23**) (49.2 mg, 0.273 mmol) en THF (1 mL) durante 6 h generó, después de purificación por cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ , 95:5 hexano/AcOEt), el compuesto **36** en un 91% de rendimiento (57.2 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.98 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 8H), 1.66 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.98 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.11 (dd,  $J = 6.3$ , 13.0 Hz, 1H), 4.28 (dd,  $J = 6.3$ , 13.0 Hz, 1H), 4.62 (t,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.94 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 6.07 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.22 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15.1 ( $\text{CH}_3$ ), 17.9 ( $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ), 19.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $2\times\text{CH}_3$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 33.1 ( $\text{CH}_2$ ), 34.3 (C,  $\text{C}_1$ ), 39.7 ( $\text{CH}_2$ ), 62.4 ( $\text{CH}_2$ ), 63.4 ( $\text{CH}_2$ ), 86.8 (C), 97.9 (CH), 98.7 (C), 108.7 (CH), 122.0 (C), 129.5 (CH), 130.0 (C), 132.3 (CH), 135.5 (CH), 137.5 (C), 147.2 (C) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 391 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 26), 268 ( $\text{M}^+ - \text{OTHPNa}$ , 100). EMAR (ESI-TOF): Calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NaO}_2$ : 391.2613; encontrada: 391.2610.

#### **Tetrahidro-2H-piranil 11,12-deshidro-13-desmetilretinil éter (36').**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de yoduro **13** (50.0 mg, 0.158 mmol), CuI (2.7 mg,  $1.42\times 10^{-2}$  mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (10.0 mg,  $1.42\times 10^{-2}$  mmol) y pirrolidina (0.3 mL) en THF (2 mL) con una disolución de (*E*)-2-[(pent-2-en-4-in-1-il)oxi]tetrahidro-2H-pirano (**23'**) (42.0 mg, 0.253 mmol) en THF (1 mL) durante 6 h generó, después de purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 95:5 hexano/AcOEt), el compuesto **36'** en un 95% de rendimiento (53.2 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.04 (6H, s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 8H), 1.72 (s, 3H), 2.04 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 4.09 (dd,  $J = 6.7$ ,



14.0 Hz, 1H), 4.28 (dd,  $J = 6.7, 14.0$  Hz, 1H), 4.69 (t,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.99 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.13 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.22 (dt,  $J = 15.8, 6.7$  Hz, 1H), 6.28 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15.2 ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_2$ ), 19.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $2\times\text{CH}_3$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 (C), 39.6 ( $\text{CH}_2$ ), 62.2 ( $\text{CH}_2$ ), 66.8 ( $\text{CH}_2$ ), 89.1 (C), 94.4 (C), 97.9 (CH), 108.5 (CH), 112.1 (CH), 129.6 (CH), 130.1 (C), 135.4 (CH), 137.4 (C), 138.2 (CH), 147.5 (C) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 377 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 54), 254 ( $\text{M}^+ - \text{OTHPNa}$ , 100). EMAR (ESI-TOF): Calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NaO}_2$ : 377.2457; encontrada: 377.2452.

### Procedimiento general para la hidro(deutero)sililación de los dideshidro retinoides **35**, **36** y **36'**:

Sobre una disolución de catalizador  $[\text{Pt}(\text{DVDS}), t\text{-Bu}_3\text{P}]$ ,  $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ ,  $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ ,  $[\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)_2\text{Ru}=\text{CHPh}]$ ,  $[\text{RuCp}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$  ó  $[\text{RuCp}^*(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$  ( $5\times 10^{-3}$  equiv.) y el hidro- o deuteriosilano adecuado (1.5 equiv.) en THF ó  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , a temperatura ambiente y en ausencia de luz, se adicionó lentamente una disolución de 11,12-dideshidro retinoide (**35**, **36** ó **36'**) (1 equiv.) en THF y la mezcla resultante se agitó durante 6 h. Transcurrido ese tiempo se concentró en el rotavapor y el crudo se purificó por cromatografía en columna en ausencia de luz ( $\text{SiO}_2$ , 70:30 ó 95:5 hexano/AcOEt) obteniéndose los sililretinoides **37**, **42**, **42'** ó **38**.

#### 11-*cis*-11-Trietoxisililretinol (**37a**).

*Catalizada por Pt:* Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de  $\text{Pt}(\text{DVDS})$  (0.1 M in xilenos, 17  $\mu\text{L}$ ,  $1.76\times 10^{-3}$  mmol),  $t\text{-Bu}_3\text{P}$  (4  $\mu\text{L}$ ,  $1.76\times 10^{-3}$  mmol) y trietoxisilano (46  $\mu\text{L}$ , 0.264 mmol) en THF (2 mL) con una disolución de 11,12-dehidroretinol (**35**) (50.0 mg, 0.176 mmol) en THF (2 mL) generó, después de cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 70:30 hexano/AcOEt), el compuesto **37a** en un 62% de rendimiento (48.9 mg).

#### *Catalizada por Ru:*

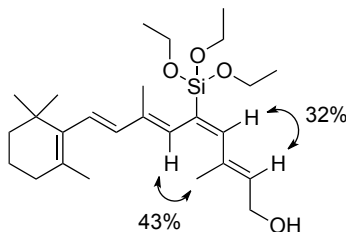
a) Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de  $[\text{RuCp}^*(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$  (0.9 mg,  $1.76\times 10^{-3}$  mmol) y trietoxisilano (46  $\mu\text{L}$ , 0.264 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL), con una disolución de 11,12-dideshidro retinol (**35**) (50.0 mg, 0.176 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) generó, después de purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 70:30 hexano/AcOEt), el compuesto **37a** en un 78% de rendimiento (61.5 mg).

b) Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de  $[\text{RuCp}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$  (0.8 mg,  $1.76\times 10^{-3}$  mmol) y trietoxisilano (46  $\mu\text{L}$ , 0.264 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL), con una disolución de 11,12-dideshidro retinol (**35**) (50.0 mg, 0.176 mmol) en

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) generó, después de purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 70:30 hexano/AcOEt), el compuesto **37a** en un 32% de rendimiento (25.2 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.01 (s, 6H), 1.1-1.3 (m, 9H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.9-2.1 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 6H), 4.2-4.3 (m, 2H), 5.78 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 6.01 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 6.08 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.61 (s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  18.1 (3x $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 23.2 ( $\text{CH}_3$ ), 24.9 ( $\text{CH}_3$ ), 28.7 ( $\text{CH}_3$ ), 28.9 ( $\text{CH}_3$ ), 29.7 (C), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 39.4 ( $\text{CH}_2$ ), 58.5 (3x $\text{CH}_2$ ), 62.1 ( $\text{CH}_2$ ), 120.8 (CH), 125.0 (C), 125.9 (C), 125.9 (2xCH), 126.2 (C), 128.6 (C), 137.3 (C), 138.7 (CH), 145.3 (CH) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 471 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 100). EMAR (ESI-TOF): Calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NaO}_4\text{Si}$ : 471.2907; encontrada: 471.2902.

NOESY:



#### 11-*cis*-11-Bencildimetilsililretinol (**37d**).

Catalizada por Pt: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de Pt(DVDS) (17  $\mu\text{L}$ ,  $1.76 \times 10^{-3}$  mmol),  $t\text{-Bu}_3\text{P}$  (4  $\mu\text{L}$ ,  $1.76 \times 10^{-3}$  mmol) y bencildimetilsilano (42  $\mu\text{L}$ , 0.264 mmol) en THF (2 mL), con una disolución de 11,12-dideshidro retinol (**35**) (50.0 mg, 0.176 mmol) en THF (2 mL) generó, después de purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 70:30 hexano/AcOEt), el compuesto **37d** en un 92% de rendimiento (70.3 mg).

#### Catalizada por Rh:

a) Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de  $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$  (0.9 mg,  $1.76 \times 10^{-3}$  mmol) y bencildimetilsilano (46  $\mu\text{L}$ , 0.264 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) con una disolución de 11,12-dehidroretinol (**35**) (50.0 mg, 0.176 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) generó, después de purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 70:30 hexano/AcOEt), una mezcla del compuesto **37d** (89.5 mg, 12%) y de 11,12-dideshidro retinil bencildimetilsilil éter (**45d**) (22.9 mg, 29%).

b) Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de  $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (0.8 mg,  $1.76 \times 10^{-3}$  mmol) y bencildimetilsilano (46  $\mu\text{L}$ , 0.264 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) con una

disolución de 11,12-dideshidro retinol (**35**) (50.0 mg, 0.176 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) generó, después de purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70:30 hexano/AcOEt), el compuesto **45d** en un 98% de rendimiento (77.4 mg).

Catalizada por Ru:

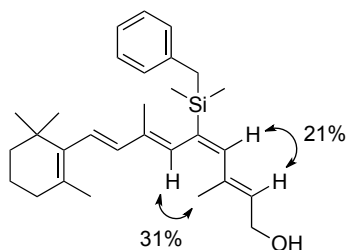
c) Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de [RuCp\*(MeCN)<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub> (0.9 mg, 1.76x10<sup>-3</sup> mmol) y bencildimetilsilano (42 µL, 0.264 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) con una disolución de 11,12-dehidroretinol (**35**) (50.0 mg, 0.176 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) generó, después de purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70:30 hexano/AcOEt), una mezcla de dos compuestos identificados como los regioisómeros 11-*cis*-11-bencildimetilsililretinol (**37d**) (21.0 mg, 26%) y 11-*cis*-12-bencildimetilsililretinol (**38d**) (31.5 mg, 39%).

d) Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de [RuCp(MeCN)<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub> (0.8 mg, 1.76x10<sup>-3</sup> mmol) y bencildimetilsilano (42 µL, 0.264 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) con una disolución de 11,12-dehidroretinol (**35**) (50.0 mg, 0.176 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) generó, después de purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70:30 hexano/AcOEt), una mezcla de dos compuestos identificados como los regioisómeros 11-*cis*-11-bencildimetilsililretinol (**37d**) (23.4 mg, 29%) y 11-*cis*-12-bencildimetilsililretinol (**38d**) (3.2 mg, 4%).

e) Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de [Cl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ru=CHPh] (1.4 mg, 1.76x10<sup>-3</sup> mmol) y bencildimetilsilano (42 µL, 0.264 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) con una disolución de 11,12-dehidroretinol (**35**) (50.0 mg, 0.176 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) generó, después de purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70:30 hexano/AcOEt), el compuesto **37d** en un 56% de rendimiento (45.2 mg).

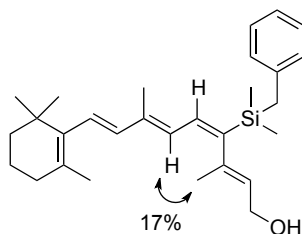
**37d:** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.35 (s, 6H), 0.99 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.70 (s, 6H), 2.00 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 2H), 4.29 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.63 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.08 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.4-7.5 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -3.1 (2xCH<sub>3</sub>), 13.4 (CH<sub>3</sub>), 15.3 (CH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (2xCH<sub>3</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (C), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 59.4 (CH<sub>2</sub>), 124.2 (CH), 125.0 (CH), 128.3 (2xCH), 128.5 (2xCH), 129.0 (C), 130.9 (CH), 131.9 (CH), 134.0 (C), 137.4 (CH), 137.7 (C), 138.4 (C), 140.2 (C), 140.7 (C), 142.4 (CH) ppm. EM (ESI-TOF) *m/z* (%): 457 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 417 (M<sup>+</sup>-NaOH, 63). EMAR (ESI-TOF): Calculada para C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>NaOSi: 457.2897; encontrada: 457.2890.

## NOESY:



**38d:**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.14 (s, 6H), 1.00 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.01 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.27 (s, 2H), 4.10 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 5.13 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 6.01 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.15 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.18 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.9-7.1 (m, 3H), 7.1-7.2 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -1.3 (2x $\text{CH}_3$ ), 12.3 ( $\text{CH}_3$ ), 18.3 ( $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 (2x $\text{CH}_3$ ), 33.1 ( $\text{CH}_2$ ), 34.3 (C), 39.6 ( $\text{CH}_2$ ), 59.6 ( $\text{CH}_2$ ), 123.2 (CH), 124.1 (CH), 127.4 (CH), 128.1 (2xCH), 128.3 (CH), 128.4 (2xCH), 129.3 (C), 137.5 (C), 137.6 (CH), 137.8 (C), 137.9 (CH), 139.7 (C), 145.6 (C), 146.9 (C) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 457 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 100), 417 ( $\text{M}^+ - \text{NaOH}$ , 51). EMAR (ESI-TOF): para  $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{NaOSi}$ : 457.2897; encontrada: 457.2896.

## NOESY:



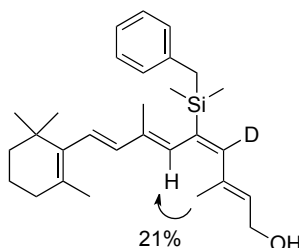
**45d:**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.00 (s, 6H), 0.90 (s, 6H), 1.1-1.2 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.90 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.09 (s, 2H), 4.10 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 5.78 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 5.98 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.14 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.8-7.0 (m, 3H), 7.1-7.2 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -3.2 (2x $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 15.6 ( $\text{CH}_3$ ), 19.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_3$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 (2x $\text{CH}_3$ ), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 34.5 (C), 40.0 ( $\text{CH}_2$ ), 59.8 ( $\text{CH}_2$ ), 124.3 (CH), 125.2 (CH), 128.4 (2xCH), 128.6 (2xCH), 129.1 (C), 131.0 (CH), 132.0 (CH), 134.2 (C), 137.6 (CH), 138.1 (C), 138.4 (C), 140.3 (C), 140.7 (C), 143.8 (C) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 455 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 100), 307 ( $\text{M}^+ + \text{Na} - \text{SiMe}_2\text{Bn}$ , 51). EMAR (ESI-TOF): Calculada para  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{NaOSi}$ : 455.2746; encontrada: 455.2746.

**11-*cis*-11-Bencildimetilsilil-12-deutero-retinol (12-D-37d).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de Pt(DVDS) (20  $\mu\text{L}$ ,  $2.32 \times 10^{-3}$  mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (5  $\mu\text{L}$ ,  $2.32 \times 10^{-3}$  mmol) y bencildeuterodimetilsilano (**49**) (56  $\mu\text{L}$ , 0.348 mmol) en THF (1.5 mL) con una disolución de 11,12-dideshidro retinol (**35**) (66.1 mg, 0.232 mmol) en THF (1.5 mL) generó, después de purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70:30 hexano/AcOEt), el compuesto **12-D-37d** en un 95% de rendimiento (96.1 mg) (>95% 12-D determinado por <sup>1</sup>H RMN).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.05 (s, 6H), 1.03 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.72 (s, 6H), 2.02 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.16 (s, 2H), 4.23 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 5.68 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 6.00 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.08 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.9-7.1 (m, 3H), 7.2-7.3 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -3.2 (2xCH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 15.6 (CH<sub>3</sub>), 19.7 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>3</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (2xCH<sub>3</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 34.5 (C), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 59.8 (CH<sub>2</sub>), 124.3 (CH), 125.2 (CH), 128.4 (2xCH), 128.6 (2xCH), 129.1 (C), 131.0 (CH), 132.0 (CH), 134.2 (C), 137.6 (CH), 138.1 (C), 138.4 (C), 140.3 (C), 140.7 (C) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 458 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 418 (M<sup>+</sup>-NaOH, 24). EMAR (ESI-TOF): Calculada para C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>DNaOSi: 458.2955; encontrada: 458.2960.

NOE:

**11-*cis*-11-Diisopropilsililretinol (37e).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de Pt(DVDS) (35  $\mu\text{L}$ ,  $3.52 \times 10^{-3}$  mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (12  $\mu\text{L}$ ,  $3.52 \times 10^{-3}$  mmol) y diisopropilsilano (61.2  $\mu\text{L}$ , 0.527 mmol) en THF (2 mL) con una disolución de 11,12-dideshidro retinol (**35**) (100 mg, 0.352 mmol) en THF (2 mL) generó, después de purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70:30 hexano/AcOEt), el compuesto **37e** en un 82% de rendimiento (115 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.9-1.1 (m, 20H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.00 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.61 (s, 1H), 4.24 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 5.70 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 5.98 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.06 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.39

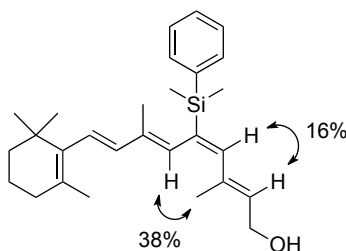
(s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.2 (2xCH), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 15.5 ( $\text{CH}_3$ ), 18.9 (4x $\text{CH}_3$ ), 19.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 29.1 (2x $\text{CH}_3$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 34.4 (C), 39.8 ( $\text{CH}_2$ ), 59.7 ( $\text{CH}_2$ ), 125.1 (CH), 128.9 (C), 131.8 (2xCH), 133.8 (C), 136.9 (C), 137.7 (CH), 138.0 (C), 138.3 (C), 144.7 (CH) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 423 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ , 100), 383 ( $\text{M}^+\text{-NaOH}$ , 79). EMAR (ESI-TOF): Calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NaOSi}$ : 423.3054; encontrada: 423.354.

### 11-*cis*-11-Fenildimetilsiliretinol (**37g**).

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de Pt(DVDS) (66  $\mu\text{L}$ ,  $6.61 \times 10^{-3}$  mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (22  $\mu\text{L}$ ,  $6.61 \times 10^{-3}$  mmol) y fenildimetilsilano (141  $\mu\text{L}$ , 0.991 mmol) en THF (2 mL) con una disolución de 11,12-dideshidro retinol (**35**) (188 mg, 0.662 mmol) en THF (2 mL) generó, después de purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 70:30 hexano/AcOEt), el compuesto **37g** en un 89% de rendimiento (248 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.14 (s, 6H), 1.03 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.02 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.23 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 5.68 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 5.88 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.09 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.4-7.5 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -3.3 (2x $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 15.2 ( $\text{CH}_3$ ), 19.8 ( $\text{CH}_2$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 28.9 (2x $\text{CH}_3$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 34.4 (C), 39.9 ( $\text{CH}_2$ ), 59.7 ( $\text{CH}_2$ ), 124.2 (CH), 127.6 (2xCH), 128.6 (C), 128.9 (CH), 129.0 (C), 130.9 (CH), 131.9 (CH), 134.0 (2xCH), 137.3 (CH), 137.7 (C), 137.9 (C), 138.4 (C), 140.2 (C), 142.1 (CH) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 443 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ , 100), 403 ( $\text{M}^+\text{+Na-OHMe}_2$ , 22). EMAR (ESI-TOF): Calculada para  $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{NaOSi}$ : 443.2741; encontrada: 443.2733.

NOESY:



### Tetrahydro-2H-piraniol 11-*cis*-11-diisopropilsiliretinil éter (**42e**).

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de Pt(DVDS) (41  $\mu\text{L}$ ,  $4.07 \times 10^{-3}$  mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (14  $\mu\text{L}$ ,  $4.07 \times 10^{-3}$  mmol) y diisopropilsilano (88  $\mu\text{L}$ , 0.611 mmol) en THF (8 mL) con una disolución de tetrahydro-2H-piraniol 11,12-dideshidro retinil éter (**36**)

(150 mg, 0.407 mmol) en THF (4 mL) generó, después de purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 95:5 hexano/AcOEt), el compuesto **42e** en un 73% de rendimiento (144 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.9-1.1 (m, 20H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 8H), 1.66 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.00 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.4-3.6 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.11 (dd, *J* = 6.6, 12.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 6.6, 12.9 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.69 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.06 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.2 (2xCH), 14.0 (CH<sub>3</sub>), 15.5 (CH<sub>3</sub>), 18.9 (4xCH<sub>3</sub>), 19.5 (CH<sub>2</sub>), 19.9 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (2xCH<sub>3</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (C), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 59.7 (CH<sub>2</sub>), 63.7 (CH<sub>2</sub>), 98.0 (CH), 125.1 (CH), 128.9 (C), 131.8 (2xCH), 133.8 (C), 136.9 (C), 137.7 (CH), 138.0 (C), 138.3 (C), 144.7 (CH) ppm. EM (ESI-TOF) *m/z* (%): 507 (M<sup>+</sup>+Na, 66), 384 (M<sup>+</sup>-OTHPNa, 100). EMAR (ESI-TOF): Calculada para C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>NaO<sub>2</sub>Si: 507.3634; encontrada: 507.3634.

#### **Tetrahidro-2H-piraniil 11-*cis*-11-fenildimetilsililretinil éter (42g).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de Pt(DVDS) (12 μL, 1.17x10<sup>-3</sup> mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (4 μL, 1.17x10<sup>-3</sup> mmol) y fenildimetilsilano (21 μL, 0.175 mmol) en THF (3 mL) con una disolución de tetrahidro-2H-piraniil 11,12-dideshidro retinil éter (**36**) (43.0 mg, 0.117 mmol) en THF (2 mL) generó, después de purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 95:5 hexano/AcOEt), el compuesto **42g** en un 88% de rendimiento (50.3 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.36 (s, 6H), 1.01 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 8H), 1.52 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.00 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.4-3.6 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.09 (dd, *J* = 6.6, 12.9 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 6.6, 12.9 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.65 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.04 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.5-7.6 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -3.1 (2xCH<sub>3</sub>), 13.6 (CH<sub>3</sub>), 15.4 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 19.5 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (2xCH<sub>3</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (C), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 62.3 (CH<sub>2</sub>), 63.7 (CH<sub>2</sub>), 98.0 (CH), 124.5 (CH), 127.6 (2xCH), 127.7 (C), 128.6 (C), 128.9 (CH), 129.7 (CH), 130.7 (CH), 134.0 (2xCH), 137.4 (CH), 137.8 (C), 138.1 (C), 138.7 (C), 139.7 (C), 142.5 (CH) ppm. EM (ESI-TOF) *m/z* (%): 527 (M<sup>+</sup>+Na, 24), 404 (M<sup>+</sup>-OTHPNa, 100). EMAR (ESI-TOF): Calculada para C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>NaO<sub>2</sub>Si: 527.3321; encontrada: 527.3320.

#### **Tetrahidro-2H-piraniil 11-*cis*-11-fenildimetilsilil-13-desmetilretinil éter (42'g).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de Pt(DVDS) (14 μL, 1.41x10<sup>-3</sup> mmol), *t*-Bu<sub>3</sub>P (5 μL, 1.41x10<sup>-3</sup> mmol) y fenildimetilsilano (30 μL, 0.211 mmol)

en THF (2 mL) con una disolución de tetrahidro-2*H*-piranil 11,12-deshidro-13-desmetilretinil éter (**36'**) (50.0 mg, 0.141 mmol) en THF (2 mL) generó, después de purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 95:5 hexano/AcOEt), el compuesto **42'g** en un 95% de rendimiento (35.0 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.39 (s, 6H), 1.04 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 8H), 1.72 (s, 3H), 2.00 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.4-3.6 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.07 (dd, *J* = 6.6, 12.3 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 6.6, 12.3 Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.87 (dt, *J* = 6.6, 11.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.05 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.36 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.5-7.6 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -3.1 (2xCH<sub>3</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 19.5 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (2xCH<sub>3</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (C), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 62.2 (CH<sub>2</sub>), 67.2 (CH<sub>2</sub>), 98.0 (CH), 125.2 (CH), 127.7 (2xCH), 128.8 (C), 128.9 (CH), 129.3 (CH), 130.5 (CH), 131.3 (CH), 134.0 (2xCH), 135.5 (C), 137.4 (CH), 137.8 (C), 137.9 (C), 138.2 (CH), 141.9 (C) ppm. EM (ESI-TOF) *m/z* (%): 513 (M<sup>+</sup>+Na, 12), 390 (M<sup>+</sup>-OTHPNa, 100). EMAR (ESI-TOF): Calculada para C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>NaO<sub>2</sub>Si: 513.3163; encontrada: 513.3158.

#### Tetrahidro-2*H*-piranil 11-*cis*-11-(diisopropilhidroxisilanil) retinil éter (**42b**).

Sobre una disolución de tetrahidro-2*H*-piranil 11-*cis*-11-diisopropilsililretinil éter (**42e**) (30.0 mg, 7.54x10<sup>-2</sup> mmol) en H<sub>2</sub>O:MeCN (1:1) (1 mL) se añadió [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cimeno)]<sub>2</sub> (1 mg, 1.51x10<sup>-3</sup> mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se concentró en el rotavapor y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 85:15 hexano/AcOEt) obteniéndose el compuesto **42b** en un 56% de rendimiento (18.1 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.9-1.1 (m, 20H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 8H), 1.66 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.00 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.4-3.6 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.11 (dd, *J* = 6.6, 12.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 6.6, 12.9 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.69 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.06 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.2 (2xCH), 14.0 (CH<sub>3</sub>), 15.5 (CH<sub>3</sub>), 18.9 (4xCH<sub>3</sub>), 19.5 (CH<sub>2</sub>), 19.9 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (2xCH<sub>3</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (C), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 59.7 (CH<sub>2</sub>), 63.7 (CH<sub>2</sub>), 98.0 (CH), 125.1 (CH), 128.9 (C), 131.8 (2xCH), 133.8 (C), 136.9 (C), 137.7 (CH), 138.0 (C), 138.3 (C), 144.7 (CH) ppm. EM (ESI-TOF) *m/z* (%): 525 (M<sup>+</sup>+Na, 14), 383 (M<sup>+</sup>-OTHPNaOH, 100). EMAR (ESI-TOF): Calculada para C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>NaO<sub>3</sub>Si: 525.3583; encontrada: 525.3583.



### Procedimiento general para la proto(deutero)desililación de los sililretinoides **37**:

Sobre una disolución de 11-*cis*-11-sililretinol **37** (1 equiv.) en THF, en ausencia de luz, se adicionó lentamente TBAF•3H<sub>2</sub>O ó TBAF+25%D<sub>2</sub>O (2 equiv.) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h. Se adicionó H<sub>2</sub>O ó D<sub>2</sub>O, se diluyó con éter (10 mL) y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (3x15 mL) y disolución de cloruro amónico (3x15 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (anh.) y se concentró a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70:30 hexano/AcOEt) obteniéndose aceites que se identificaron como los 11-*cis*-retinoides **3**, **11-D-3**, **12-D-3** ó **11,12-D<sub>2</sub>-3**.

### Preparación de TBAF+25%D<sub>2</sub>O:

TBAF•3H<sub>2</sub>O comercial (1M en THF, 20 mL) se secó sobre moléculas sieves (4Å) durante 48 horas, bajo atmósfera de argón. Se filtró por gravedad para separar las moléculas sieves y se añadió D<sub>2</sub>O (58 µL (25% g/g respect a TBAF)).

### 11-*cis*-Retinol (**3**).

*A partir de 37d*: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de 11-*cis*-11-bencildimetilsililretinol (**37d**) (40 mg, 9.20x10<sup>-2</sup> mmol) en THF (2 mL) con TBAF•3H<sub>2</sub>O (184 µL, 0.184 mmol) generó, tras elaborar con H<sub>2</sub>O (15 mL), el compuesto **3** en un rendimiento del 95% (22.7 mg).

*A partir de 37g*: Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de 11-*cis*-11-fenildimetilsililretinol (**37g**) (39 mg, 9.27x10<sup>-2</sup> mmol) en THF (2 mL) con TBAF•3H<sub>2</sub>O (185 µL, 0.185 mmol) generó, tras elaborar con H<sub>2</sub>O (15 mL), el compuesto **3** en un rendimiento del 76% (20.2 mg).

*Reacción “one-pot”: Hidrosililación/protodesililación*: Sobre una disolución de Pt(DVDS) (0.1 M en xilenos, 17 µL, 1.76x10<sup>-3</sup> mmol) y *t*-Bu<sub>3</sub>P (4 µL, 1.76x10<sup>-3</sup> mmol) en THF (2 mL) se añadió bencildimetilsilano (42 µL, 0.264 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió una disolución de 11,12-dehidroretinol (**35**) (50.0 mg, 0.176 mmol) en THF (2 mL) durante 5 min y la mezcla se agitó durante 30 min. Transcurrido ese tiempo se añadió TBAF•3H<sub>2</sub>O (1.0 M en THF, 704 µL, 0.704 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (15 mL) y se diluyó con éter (10 mL). La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (3x15 mL) y disolución saturada de cloruro amónico (3x15 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (anh) y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto **3** en un 81% de rendimiento (40.8 mg).

Por desprotección del tetrahidropiranyl éter 8: Siguiendo el procedimiento general de desprotección del tetrahidropiranyl éteres descrito para el compuesto **4**, la reacción de una disolución de 11-*cis*-tetrahidropiran-2-il retinil éter (**8**) (15 mg,  $4 \times 10^{-2}$  mmol) en MeOH (2 mL) y H<sub>2</sub>O (50  $\mu$ L, 2.77 mmol) con cloruro de trimetisililo (30  $\mu$ L, 0.24 mmol) durante 10 min generó, después de cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 80:20 hexano/AcOEt), el compuesto **3** en un 83% de rendimiento (9.5 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.02 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.01 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 4.29 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 5.72 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.87 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 6.08 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.17 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.35 (t,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  12.2 (CH<sub>3</sub>), 17.2 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>), 28.9 (2xCH<sub>3</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (C), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 59.5 (CH<sub>2</sub>), 125.3 (CH), 126.2 (CH), 127.1 (CH), 129.2 (C), 130.1 (CH), 132.4 (CH), 136.5 (C), 137.3 (C), 137.9 (C), 138.0 (CH) ppm. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  3417 (f, O-H), 2925 (f, CH) cm<sup>-1</sup>. EM (ESI)  $m/z$  (%): 286 (M<sup>+</sup>+1, 55), 285 (1), 199 (36), 179 (63), 79 (100). EMAR (ESI): Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O: 286.2297; encontrada: 286.2290.

#### 11-*cis*-11-Deuteroretinol (11-D-3).

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de 11-*cis*-11-bencildimetilsiliretinol (**37d**) (20.0 mg,  $4.60 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (1 mL) con TBAF•3H<sub>2</sub>O (46  $\mu$ L,  $4.60 \times 10^{-2}$  mmol) generó, tras elaborar con D<sub>2</sub>O (5 mL), el compuesto **11-D-3** en un rendimiento del 84% (11.1 mg) (>95% 11-D determinado por <sup>1</sup>H RMN).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.02 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.01 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 4.29 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 5.72 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.09 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.19 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.53 (s, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  12.1 (CH<sub>3</sub>), 17.1 (CH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 28.8 (2xCH<sub>3</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (C), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 59.5 (CH<sub>2</sub>), 125.2 (CH), 127.0 (CH), 129.1 (C), 130.0 (CH), 132.3 (CH), 136.4 (C), 137.2 (C), 137.7 (C), 137.9 (CH) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 310 (M<sup>+</sup>+Na, 100), 271 (M<sup>+</sup>-NaOH, 36). EMAR (ESI-TOF): Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>DNaO: 310.4475; encontrada: 310.4470.

#### 11-*cis*-12-Deuteroretinol (12-D-3).

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de 11-*cis*-11-bencildimetilsilil-12-deuteroretinol (**12-D-37d**) (40.0 mg,  $9.18 \times 10^{-2}$  mmol) en THF (2 mL) con TBAF•3H<sub>2</sub>O (185  $\mu$ L, 0.185 mmol) generó, tras elaborar con H<sub>2</sub>O (10 mL), el compuesto **12-D-3** en un rendimiento del 83% (21.8 mg) (95% 12-D determinado por <sup>1</sup>H RMN).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.02 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.01 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 4.30 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 5.72 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.10 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.19 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.2 ( $\text{CH}_3$ ), 17.2 ( $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 29.0 ( $2\times\text{CH}_3$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.3 (C), 39.6 ( $\text{CH}_2$ ), 59.5 ( $\text{CH}_2$ ), 125.3 (CH), 126.3 (CH), 127.1 (CH), 129.2 (C), 132.4 (CH), 136.5 (C), 137.3 (C), 137.9 (C), 138.0 (CH) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 310 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ , 100), 294 ( $\text{M}^+\text{+Na-OH}$ , 36). EMAR (ESI-TOF): Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{DNaO}$ : 310.4475; encontrada: 310.4474.

### 11-*cis*-11,12-Dideuteroretinol (11,12- $\text{D}_2$ -3).

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de 11-*cis*-11-bencildimetilsilil-12-deutero-retinol (**12-D-37d**) (50.0 mg, 0.115 mmol) en THF (2 mL) con TBAF+25% $\text{D}_2\text{O}$  (115  $\mu\text{L}$ , 0.115 mmol) generó, tras elaborar con  $\text{D}_2\text{O}$  (5 mL), el compuesto **11,12- $\text{D}_2$ -3** en un rendimiento del 84% (26.6 mg) (>95% 11,12- $\text{D}_2$  determinado por  $^1\text{H}$  RMN).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.02 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.01 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 4.29 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 5.71 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.11 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.19 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.53 (s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.1 ( $\text{CH}_3$ ), 17.1 ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 28.8 ( $2\times\text{CH}_3$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 (C), 39.4 ( $\text{CH}_2$ ), 59.4 ( $\text{CH}_2$ ), 126.1 (CH), 127.0 (CH), 129.1 (C), 130.0 (CH), 136.3 (C), 137.2 (C), 137.7 (C), 137.9 (CH) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 311 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ , 1), 288 ( $\text{M}^+$ , 3), 181 (100). EMAR (ESI-TOF): Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{D}_2\text{NaO}$ : 311.4537; encontrada, 311.4530.

### Procedimiento general para la oxidación de los (deutero)retinoles 3 y 4:

Sobre una disolución de (deutero)retinol (**3** ó **4**) (1 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se adicionó, vía cánula, una suspensión de  $\text{MnO}_2$  (20 equiv.) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la mezcla resultante se agitó durante 4 h. Se filtró sobre placa filtrante y se concentró a sequedad. El crudo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 85:15 hexano/ $\text{AcOEt}$ ), obteniéndose los (deutero)retinales **1** ó **2** como aceites amarillos claros.

### trans-Retinal (2)

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de *trans*-retinol (**4**) (20.0 mg,  $6.96\times 10^{-2}$  mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) con una suspensión de  $\text{MnO}_2$  (109 mg, 1.25

mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (133 mg, 1.25 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) generó el compuesto **2**<sup>232</sup> en un 90% de rendimiento (17.9 mg).

***trans*-11-Deuteroretinal (11-D-2).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de 11-*trans*-11-deuteroretinol (**11-D-4**) (20.0 mg,  $6.96 \times 10^{-2}$  mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) con una suspensión de  $\text{MnO}_2$  (109 mg, 1.25 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (133 mg, 1.25 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) generó el compuesto **11-D-2** en un 89% de rendimiento (17.7 mg) (>95% 11-D determinado por  $^1\text{H}$  RMN).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.02 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 2.0-2.1 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 5.97 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.17 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.34 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 10.11 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13.2 ( $\text{CH}_3$ ), 13.3 ( $\text{CH}_3$ ), 19.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.0 ( $\text{CH}_3$ ), 29.2 ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 34.5 (C), 39.8 ( $\text{CH}_2$ ), 129.2 (CH), 129.7 (CH), 130.0 (CH), 130.7 (C), 134.6 (CH), 137.5 (CH), 137.8 (C), 141.7 (C), 155.7 (C), 191.5 (CHO) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 286 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100). EMAR (ESI-TOF): Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{DO}$ : 286.2276; encontrada: 286.2274.

***trans*-12-Deuteroretinal (12-D-2).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de 11-*trans*-12-deuteroretinol (**12-D-4**) (32.0 mg, 0.111 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) con una suspensión de  $\text{MnO}_2$  (174 mg, 2.00 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (212 mg, 2.00 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) generó el compuesto **12-D-2** en un 91% de rendimiento (28.9 mg) (>95% 12-D determinado por  $^1\text{H}$  RMN).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.03 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 2.0-2.1 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 5.96 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.16 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.18 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 6.34 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 10.10 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.1 ( $\text{CH}_3$ ), 12.8 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{CH}_2$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3$ ), 27.9 ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 (C), 38.6 ( $\text{CH}_2$ ), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 129.5 (C), 131.4 (CH), 136.0 (CH), 136.6 (C), 140.2 (C), 153.6 (C), 190.0 (CHO) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 308 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ , 2), 175 (100). EMAR (ESI-TOF): Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{DNaO}$ : 308.2095; encontrada: 308.2095.

---

<sup>232</sup> Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN fueron consistentes con los previamente publicados: Lee, S. J.; Gray, K. C.; Paek, J. S.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 446-468.

***trans*-11,12-Dideuteroretinal (11,12-D<sub>2</sub>-2).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de 11-*trans*-11,12-dideuteroretinol (**11,12-D<sub>2</sub>-4**) (40 mg, 0.139 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) con una suspensión de MnO<sub>2</sub> (217 mg, 2.50 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (265 mg, 2.50 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) generó el compuesto **11,12-D<sub>2</sub>-2** en un 93% de rendimiento (36.9 mg) (>95% 11,12-D<sub>2</sub> determinado por <sup>1</sup>H RMN).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.04 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.9-2.0 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 5.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.34 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 10.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.9 (CH<sub>3</sub>), 13.1 (CH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 28.9 (2xCH<sub>3</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (C), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 128.9 (CH), 129.3 (CH), 129.7 (CH), 130.7 (C), 137.0 (CH), 137.8 (C), 141.7 (C), 155.7 (C), 191.1 (CHO) ppm. EM (ESI-TOF) *m/z* (%): 287 (M<sup>+</sup>+1, 100). EMAR (ESI-TOF): Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>D<sub>2</sub>O: 287.2338; encontrada: 287.2331.

**11-*cis*-Retinal (1).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de 11-*cis*-retinol (**3**) (30.0 mg, 0.105 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) con una suspensión de MnO<sub>2</sub> (163 mg, 1.89 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 mg, 1.89 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) generó el compuesto **1** en un 90% de rendimiento (26.8 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.02 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.02 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 5.91 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 12.4, 11.8 Hz, 1H), 10.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.4 (CH<sub>3</sub>), 18.0 (CH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>), 29.0 (2xCH<sub>3</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (C), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 125.7 (CH), 129.7 (2xCH), 130.1 (CH), 130.2 (C), 131.5 (CH), 137.4 (CH), 137.6 (C), 141.7 (C), 155.9 (C), 191.2 (CHO) ppm. IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 1727 (f), 1661 (f, CHO) cm<sup>-1</sup>. EM (IQ) *m/z* (%) 285 (M<sup>+</sup>+1, 68), 284 (20), 149 (26), 29 (100). EMAR (IQ): Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>O, 285.2218; encontrada, 285.2219.

**11-*cis*-11-Deuteroretinal (11-D-1).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de 11-*cis*-11-deuteroretinol (**11-D-3**) (25.0 mg, 8.70x10<sup>-2</sup> mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) con una suspensión de MnO<sub>2</sub> (136 mg, 1.57 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (166 mg, 1.57 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) generó el

compuesto **11-D-1** en un 72% de rendimiento (17.9 mg) (>95% 11-D determinado por  $^1\text{H}$  RMN).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.02 (s, 6H), 1.3-1.4 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 5.92 (s, 1H), 6.08 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.14 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.33 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 10.08 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.4 ( $\text{CH}_3$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 29.0 ( $2\times\text{CH}_3$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.3 (C), 39.5 ( $\text{CH}_2$ ), 125.7 (CH), 129.7 (CH), 130.1 (CH), 130.2 (C), 131.5 (CH), 137.4 (CH), 137.6 (C), 141.7 (C), 155.9 (C), 191.2 (CHO) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 286 ( $\text{M}^++1$ , 100). EMAR (ESI-TOF): Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{DO}$ : 286.2276; encontrada: 286.2267.

#### **11-cis-12-Deuteroretinal (12-D-1).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de 11-cis-12-deuteroretinol (**12-D-3**) (11.0 mg,  $3.83\times 10^{-2}$  mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) con una suspensión de  $\text{MnO}_2$  (59.9 mg, 0.689 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (73.0 mg, 0.689 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) generó el compuesto **12-D-1** en un 82% de rendimiento (9.0 mg) (95% 12-D determinado por  $^1\text{H}$  RMN).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.96 (s, 6H), 1.3-1.4 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 6.01 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.07 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.27 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 10.02 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.4 ( $\text{CH}_3$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 29.0 ( $2\times\text{CH}_3$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.3 (C), 39.5 ( $\text{CH}_2$ ), 125.7 (CH), 129.7 ( $2\times\text{CH}$ ), 130.2 (C), 131.5 (CH), 137.4 (CH), 137.6 (C), 141.7 (C), 155.9 (C), 191.2 (CHO) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 308 ( $\text{M}^++\text{Na}$ , 5), 105 (100). EMAR (ESI-TOF): Calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{DNaO}$ : 308.2095; encontrada: 308.2098.

#### **11-cis-11,12-Dideuteroretinal (11,12-D<sub>2</sub>-1).**

Siguiendo el procedimiento general, el tratamiento de una disolución de 11-cis-11,12-dideuteroretinol (**11,12-D<sub>2</sub>-3**) (25.0 mg,  $8.67\times 10^{-2}$  mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) con una suspensión de  $\text{MnO}_2$  (136 mg, 1.56 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (165 mg, 1.56 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) generó el compuesto **11,12-D<sub>2</sub>-1** en un 80% de rendimiento (19.9 mg) (95% 11,12-D<sub>2</sub> determinado por  $^1\text{H}$  RMN).

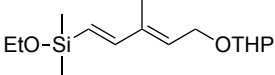
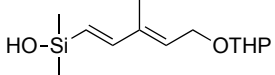
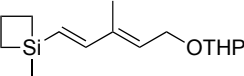
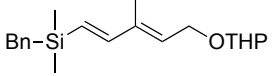
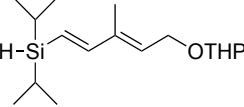
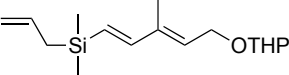
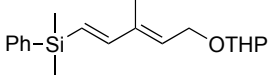
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.02 (s, 6H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.0-2.1 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 6.08 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.14 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.33 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 10.08 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.4 ( $\text{CH}_3$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 29.0 ( $2\times\text{CH}_3$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.3

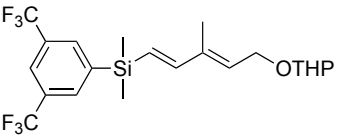
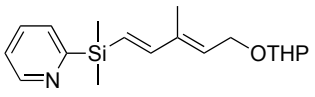
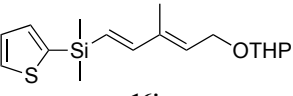
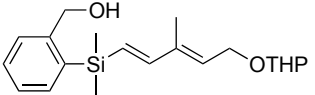
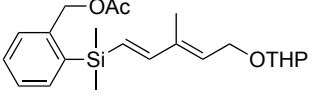
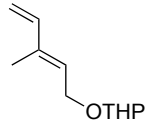
(C), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 125.7 (CH), 129.7 (CH), 130.2 (C), 131.5 (CH), 137.4 (CH), 137.6 (C), 141.7 (C), 155.9 (C), 191.2 (CHO) ppm. EM (ESI-TOF)  $m/z$  (%): 286 (M<sup>+</sup>, 44), 272 (100). EMAR (ESI-TOF): Calculada para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>D<sub>2</sub>O: 286.2260; encontrada: 286.2261.

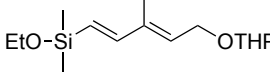
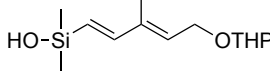
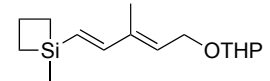
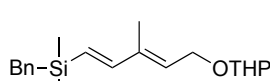
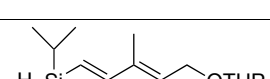
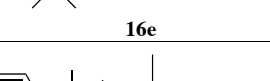
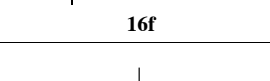
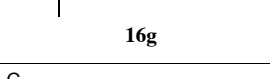


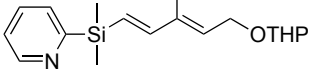
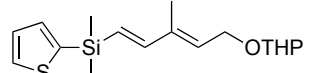
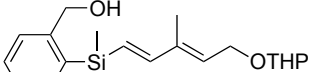
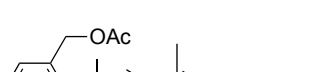
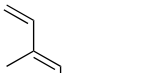


### **3. TABLAS DE ASIGNACIÓN**

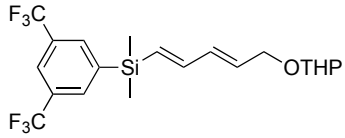
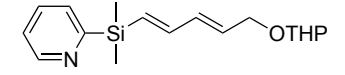
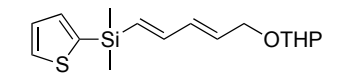
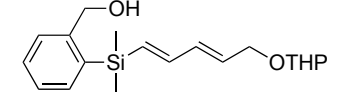
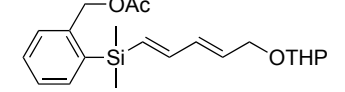
<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz)	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>4</sub>	2H <sub>5</sub>	Me-C <sub>3</sub>	Si-R	OTHP H <sub>1'</sub>	OTHP 2H <sub>2'</sub> , 2H <sub>3'</sub> , 2H <sub>4'</sub>	OTHP 2H <sub>5'</sub>
 <b>16a</b>	5.77 d, 1H <i>J</i> = 19.0	6.64 d, 1H <i>J</i> = 19.0	5.71 t, 1H <i>J</i> = 6.8	4.14, dd, 1H <i>J</i> = 12.9, 7.1 4.34, dd, 1H <i>J</i> = 12.9, 6.6	1.80 s, 3H	0.17, s, 6H 1.16, t, 3H, <i>J</i> = 6.9 3.63, q, 2H, <i>J</i> = 6.9	4.61 t, 1H <i>J</i> = 3.6	1.5-1.9 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <b>16b</b>	5.80 d, 1H <i>J</i> = 19.0	6.61 d, 1H <i>J</i> = 19.0	5.70 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.16, dd, 1H <i>J</i> = 13.0, 7.2 4.31, dd, 1H <i>J</i> = 13.0, 6.2	1.75 s, 3H	0.19, s, 6H	4.62 t, 1H <i>J</i> = 3.4	1.4-1.7 m, 6H	3.5-3.6 m, 1H 3.7-3.8 m, 1H
 <b>16c</b>	5.96 d, 1H <i>J</i> = 18.9	6.71 d, 1H <i>J</i> = 18.9	5.74 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.20, dd, 1H <i>J</i> = 12.9, 7.2 4.40, dd, 1H <i>J</i> = 12.9, 6.2	1.81 s, 3H	0.35, s, 3H 0.9-1.1, m, 4H 2.0-2.2, m, 2H	4.65 t, 1H <i>J</i> = 3.5	1.5-1.8 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <b>16d</b>	5.80 d, 1H <i>J</i> = 18.9	6.55 d, 1H <i>J</i> = 18.9	5.70 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.18, dd, 1H <i>J</i> = 12.9, 7.2 4.38, dd, 1H <i>J</i> = 12.9, 6.2	1.70 s, 3H	0.07, s, 6H 2.11, s, 2H 6.9-7.0, m, 2H 7.0-7.1, m, 1H 7.1-7.2, m, 2H	4.62 t, 1H <i>J</i> = 3.6	1.5-1.6 m, 6H	3.5-3.6 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <b>16e</b>	5.74 dd, 1H <i>J</i> = 18.8, 4.5	6.71 d, 1H <i>J</i> = 18.8	5.69 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.16, dd, 1H <i>J</i> = 12.8, 7.1 4.35, dd, 1H <i>J</i> = 12.8, 6.3	1.78 s, 3H	1.0-1.1, m, 14H 3.65, d, 1H, <i>J</i> = 4.5	4.64 t, 1H <i>J</i> = 3.8	1.5-1.6 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <b>16f</b>	5.67 d, 1H <i>J</i> = 18.9	6.55 d, 1H <i>J</i> = 18.9	5.67 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.15, dd, 1H <i>J</i> = 12.8, 7.2 4.35, dd, 1H <i>J</i> = 12.8, 6.3	1.76 s, 3H	0.06, s, 6H 1.4-1.7, m, 2H 4.7-4.9, m, 2H 5.6-5.8, m, 1H	4.62 t, 1H <i>J</i> = 3.8	1.4-1.7 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <b>16g</b>	6.01 d, 1H <i>J</i> = 18.9	6.70 d, 1H <i>J</i> = 18.9	5.70 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.22, dd, 1H <i>J</i> = 12.9, 7.2 4.42, dd, 1H <i>J</i> = 12.9, 6.2	1.85 s, 3H	0.41, s, 6H 7.3-7.4, m, 3ArH 7.5-7.6, m, 2ArH	4.69 t, 1H <i>J</i> = 3.5	1.5-1.6 m, 6H	3.5-3.6 m, 1H 3.9-4.0 m, 1H

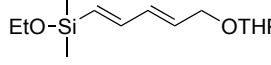
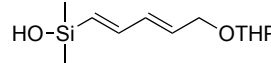
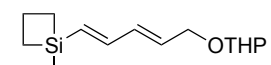
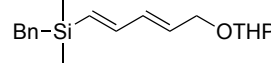
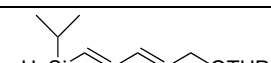
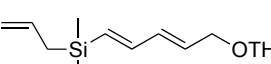
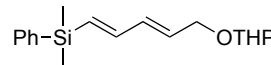
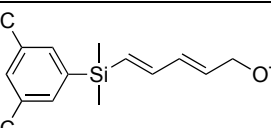
<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz)	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>4</sub>	2H <sub>5</sub>	Me-C <sub>3</sub>	Si-R	OTHP H <sub>1'</sub>	OTHP 2H <sub>2'</sub> , 2H <sub>3'</sub> , 2H <sub>4'</sub>	OTHP 2H <sub>5'</sub>
 <p><b>16h</b></p>	5.89 d, 1H <i>J</i> = 18.9	6.66 d, 1H <i>J</i> = 18.9	5.76 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.19, dd, 1H <i>J</i> = 13.0, 7.0 4.40, dd, 1H <i>J</i> = 13.0, 6.5	1.82 s, 3H	0.43, s, 6H 7.84, s, ArH 7.90, s, 2ArH	4.65 t, 1H <i>J</i> = 4.0	1.5-1.6 m, 6H	3.5-3.6 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <p><b>16i</b></p>	5.95 d, 1H <i>J</i> = 18.9	6.63 d, 1H <i>J</i> = 18.9	5.65 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.10, dd, 1H <i>J</i> = 12.9, 7.2 4.31, dd, 1H <i>J</i> = 12.9, 6.2	1.74 s, 3H	0.36, s, 6H 7.1-7.2, m, ArH 7.4-7.5, m, 2ArH 8.7-8.8, m, ArH	4.57 t, 1H <i>J</i> = 3.3	1.4-1.8 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.7-3.8 m, 1H
 <p><b>16j</b></p>	5.92 d, 1H <i>J</i> = 18.9	6.63 d, 1H <i>J</i> = 18.9	5.69 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.15, dd, 1H <i>J</i> = 12.9, 7.1 4.36, dd, 1H <i>J</i> = 12.9, 6.4	1.78 s, 3H	0.41, s, 6H 7.17, dd, ArH <i>J</i> = 4.6, 3.3 7.25, dd, ArH <i>J</i> = 3.3, 0.8 7.59, dd, ArH <i>J</i> = 4.6, 0.8	4.62 t, 1H <i>J</i> = 3.9	1.5-1.6 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <p><b>16k</b></p>	6.02 d, 1H <i>J</i> = 18.8	6.03 d, 1H <i>J</i> = 18.8	5.54 t, 1H <i>J</i> = 5.6	4.1-4.2, m, 1H 4.3-4.4, m, 1H	1.85 s, 3H	0.43, s, 6H 5.67, s, 2H 7.2-7.5, m, 3ArH 7.54, d, ArH <i>J</i> = 6.0	4.54 t, 1H <i>J</i> = 3.8	1.4-1.6 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <p><b>16l</b></p>	5.98 d, 1H <i>J</i> = 18.9	6.61 d, 1H <i>J</i> = 18.9	5.69 t, 1H <i>J</i> = 6.3	4.15, dd, 1H <i>J</i> = 12.6, 7.2 4.37, dd, 1H <i>J</i> = 12.6, 6.3	1.80 s, 3H	0.42, s, 6H 2.07, s, 3H 5.15, s, 2H 7.3-7.4, m, 3ArH 7.52, d, ArH <i>J</i> = 7.1	4.64 t, 1H <i>J</i> = 3.8	1.5-1.7 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <p><b>27</b></p>	5.00, d, 1H <i>J</i> = 10.0 5.55, d, 1H <i>J</i> = 17.4	6.35 dd, 1H <i>J</i> = 17.4, 10.0	5.61 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.12, dd, 1H <i>J</i> = 12.7, 7.2 4.33, dd, 1H <i>J</i> = 12.7, 6.3	1.75 s, 3H	--	4.55 t, 1H <i>J</i> = 3.7	1.4-1.8 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H

<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz)	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	Me-C <sub>3</sub>	Si-R	OTHP C <sub>1'</sub>	OTHP C <sub>2'</sub>	OTHP C <sub>3'</sub>	OTHP C <sub>4'</sub>	OTHP C <sub>5'</sub>
 <b>16a</b>	124.9 CH	149.5 CH	137.7 C	130.0 CH	63.5 CH <sub>2</sub>	12.0 CH <sub>3</sub>	-1.8, 2CH <sub>3</sub> 18.4, CH <sub>3</sub> 58.3, CH <sub>2</sub>	97.7 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.4 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.0 CH <sub>2</sub>
 <b>16b</b>	126.3 CH	148.9 CH	137.7 C	129.9 CH	63.6 CH <sub>2</sub>	12.0 CH <sub>3</sub>	0.1, 2CH <sub>3</sub>	97.8 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.1 CH <sub>2</sub>
 <b>16c</b>	125.9 CH	149.3 CH	137.8 C	129.9 CH	63.7 CH <sub>2</sub>	12.1 CH <sub>3</sub>	-1.8, CH <sub>3</sub> 14.4, 2CH <sub>2</sub> 18.2, CH <sub>2</sub>	97.9 CH	30.6 CH <sub>2</sub>	19.4 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.2 CH <sub>2</sub>
 <b>16d</b>	125.8 CH	148.6 CH	137.8 C	129.2 CH	63.6 CH <sub>2</sub>	12.0 CH <sub>3</sub>	-3.3, 2CH <sub>3</sub> 26.1, CH <sub>2</sub> 123.8, CH 127.9, 2CH 128.1, 2CH 139.8, C	97.8 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.1 CH <sub>2</sub>
 <b>16e</b>	120.3 CH	151.9 CH	138.2 C	129.5 CH	63.9 CH <sub>2</sub>	12.3 CH <sub>3</sub>	10.9, 2CH 18.8, 2CH <sub>3</sub> 19.0 2CH <sub>3</sub>	98.3 CH	30.9 CH <sub>2</sub>	19.7 CH <sub>2</sub>	25.7 CH <sub>2</sub>	62.4 CH <sub>2</sub>
 <b>16f</b>	126.0 CH	148.7 CH	137.9 C	129.2 CH	63.7 CH <sub>2</sub>	12.1 CH <sub>3</sub>	-3.4, 2CH <sub>3</sub> 23.5, CH <sub>2</sub> 112.6, CH <sub>2</sub> 134.8, CH	97.6 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.4 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.1 CH <sub>2</sub>
 <b>16g</b>	125.5 CH	149.3 CH	137.8 C	129.5 CH	63.6 CH <sub>2</sub>	12.0 CH <sub>3</sub>	-2.5 2CH <sub>3</sub> 127.6, 2ArCH 128.8, ArCH 132.8, ArCH 133.8, ArCH 138.6, ArC	97.8 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	25.3 CH <sub>2</sub>	62.0 CH <sub>2</sub>
 <b>16h</b>	122.7 CH	151.0 CH	137.5 C	130.9 CH	63.7 CH <sub>2</sub>	12.1 CH <sub>3</sub>	-2.8, 2CH <sub>3</sub> 122.8, ArCH 123.4, 2CF <sub>3</sub> , J <sup>1</sup> <sub>C-F</sub> = 272.8 130.6, 2ArC, J <sup>2</sup> <sub>C-F</sub> = 32.5 133.5, 2ArCH 142.7, ArC	98.1 CH	30.6 CH <sub>2</sub>	19.5 CH <sub>2</sub>	25.5 CH <sub>2</sub>	62.2 CH <sub>2</sub>

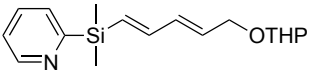
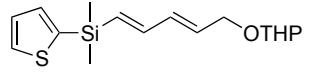
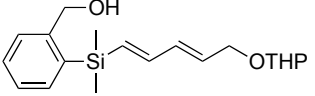
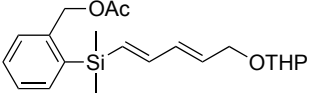
<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz)	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	Me-C <sub>3</sub>	Si-R	OTHP C <sub>1'</sub>	OTHP C <sub>2'</sub>	OTHP C <sub>3'</sub>	OTHP C <sub>4'</sub>	OTHP C <sub>5'</sub>
 <b>16i</b>	124.4 CH	150.0 CH	137.9 C	129.7 CH	63.4 CH <sub>2</sub>	11.9 CH <sub>3</sub>	-3.3, 2CH <sub>3</sub> 122.5, ArCH 129.7, ArCH 133.7, ArCH 149.7, ArCH 166.8, ArC	97.7 CH	30.4 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	25.3 CH <sub>2</sub>	61.9 CH <sub>2</sub>
 <b>16j</b>	125.2 CH	149.6 CH	137.8 C	130.1 CH	63.7 CH <sub>2</sub>	12.1 CH <sub>3</sub>	-1.3, 2CH <sub>3</sub> 128.1, ArCH 130.7, ArCH 134.7, ArCH 138.3, ArC	98.0 CH	30.6 CH <sub>2</sub>	19.4 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.2 CH <sub>2</sub>
 <b>16k</b>	127.6 CH	150.1 CH	137.1 C	130.5 CH	64.3 CH <sub>2</sub>	12.8 CH <sub>3</sub>	-0.3, 2CH <sub>3</sub> 65.9, CH <sub>2</sub> 127.1, ArCH; 128.5, ArCH 130.4, ArCH; 135.8, ArCH 138.4, ArC; 147.1, ArC	98.7 CH	31.2 CH <sub>2</sub>	20.1 CH <sub>2</sub>	26.1 CH <sub>2</sub>	62.8 CH <sub>2</sub>
 <b>16l</b>	126.4 CH	150.1 CH	137.8 C	130.2 CH	64.3 CH <sub>2</sub>	12.8 CH <sub>3</sub>	-0.5, 2CH <sub>3</sub> 21.7, CH <sub>3</sub> 67.4, CH <sub>2</sub> 128.3, ArCH; 130.1, ArCH 130.5, ArCH; 135.9, ArCH 138.5, ArC; 141.7, ArC 171.4, C=O	98.6 CH	31.3 CH <sub>2</sub>	20.1 CH <sub>2</sub>	26.1 CH <sub>2</sub>	62.8 CH <sub>2</sub>
 <b>27</b>	128.0 CH <sub>2</sub>	140.7 CH	130.8 C	112.6 CH	63.4 CH <sub>2</sub>	11.8 CH <sub>3</sub>	--	97.8 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.4 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.1 CH <sub>2</sub>

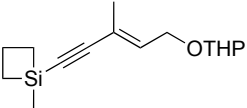
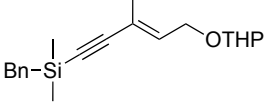
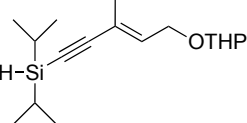
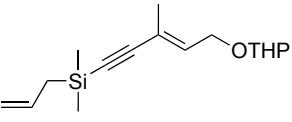
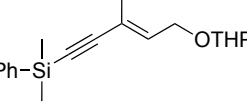
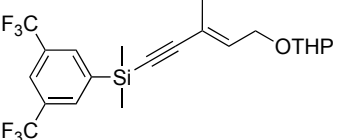
<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz)	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	2H <sub>5</sub>	Si-R	OTHP H <sub>1'</sub>	OTHP 2H <sub>2'</sub> , 2H <sub>3'</sub> , 2H <sub>4'</sub>	OTHP 2H <sub>5'</sub>
 16'a	5.81 d, 1H J = 18.5	6.61 dd, 1H J = 18.5, 10.1	6.29 dd, 1H J = 15.1, 10.1	5.85 dt, 1H J = 15.1, 6.7	4.09, dd, 1H J = 14.2, 6.9 4.27, dd, 1H J = 14.2, 6.6	0.18, s, 6H 1.17, t, 3H J = 6.9 3.65, q, 2H J = 6.9	4.64 t, 1H J = 3.5	1.5-1.8 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 16'b	5.80 d, 1H J = 18.4	6.61 dd, 1H J = 18.4, 10.5	6.21 dd, 1H J = 15.0, 10.5	5.7-5.8 m, 1H	3.99, dd, 1H J = 13.2, 6.2 Hz 4.19, dd, 1H J = 13.2, 5.2 Hz	0.15, s, 6H 3.26, s, 1H	4.60 t, 1H J = 3.1	1.4-1.9 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 16'c	6.00 d, 1H J = 18.3	6.65 dd, 1H J = 18.3, 10.1	6.32 dd, 1H J = 15.2, 10.1	5.87 dt, 1H J = 15.2, 6.1	4.04, dd, 1H J = 13.4, 6.6 4.28, dd, 1H J = 13.4, 5.6	0.34, s, 3H 0.9-1.1, m, 4H 2.0-2.2, m, 2H	4.6-4.7 m, 1H	1.4-1.9 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 16'd	5.82 d, 1H J = 18.2	6.55 dd, 1H J = 18.2, 10.1	6.26 dd, 1H J = 15.2, 10.1	5.68 dt, 1H J = 15.2, 5.9	4.01, dd, 1H J = 13.2, 6.4 4.27, dd, 1H J = 13.2, 5.4	0.04, s, 6H 2.13, s, 2H 6.9-7.0, m, 2H 7.0-7.1, m, 1H 7.1-7.2, m, 2H	4.64 t, 1H J = 3.6	1.5-1.6 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 16'e	5.77 dd, 1H J = 17.1, 4.6	6.57 dd, 1H J = 17.1, 10.2	6.30 dd, 1H J = 15.0, 10.2	5.83 dt, 1H J = 15.0, 5.9	4.03, dd, 1H J = 13.2, 6.4 4.29, dd, 1H J = 13.2, 5.5	1.0-1.1 m, 14H 3.63, d, 1H J = 4.6	4.66 t, 1H J = 3.8	1.4-1.7 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 16'f	5.81 d, 1H J = 18.3	6.51 dd, 1H J = 18.3, 10.1	6.25 dd, 1H J = 15.2, 10.1	5.79 dt, 1H J = 15.2, 5.9	4.00, dd, 1H J = 13.2, 6.4 4.25, dd, 1H J = 13.2, 5.5	0.05, s, 6H 1.4-1.6, m, 2H 4.8-4.9 m, 2H 5.7-5.8 m, 1H	4.62 t, 1H J = 3.7	1.4-1.6 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 16'g	5.96 d, 1H J = 18.1	6.55 dd, 1H J = 18.1, 10.1	6.25 dd, 1H J = 15.2, 10.1	5.85 dt, 1H J = 15.2, 5.9	4.02, dd, 1H J = 13.1, 6.4 4.26, dd, 1H J = 13.1, 5.4	0.34, s, 6H 7.3-7.4 m, 3ArH 7.5-7.6 m, 2ArH	4.64 t, 1H J = 3.6	1.5-1.6 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H

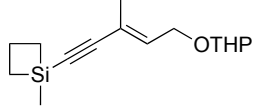
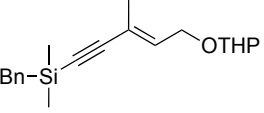
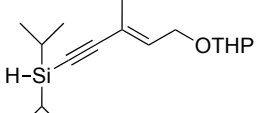
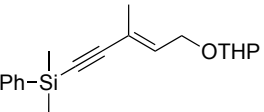
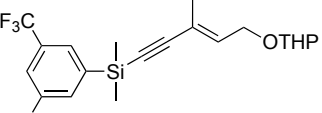
<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz)	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	2H <sub>5</sub>	Si-R	OTHP H <sub>1'</sub>	OTHP 2H <sub>2'</sub> , 2H <sub>3'</sub> , 2H <sub>4'</sub>	OTHP 2H <sub>5'</sub>
 <p><b>16'h</b></p>	5.92 d, 2H <i>J</i> = 18.3	6.63 dd, 1H <i>J</i> = 18.3, 10.1	6.35 dd, 1H <i>J</i> = 15.3, 10.1	5.90 dt, 1H <i>J</i> = 15.3, 5.7	4.05, dd, 1H <i>J</i> = 13.5, 5.8 4.31, dd, 1H <i>J</i> = 13.5, 5.6	0.41, s, 6H 7.84, s, ArH 7.90, s, 2ArH	4.65 t, 1H <i>J</i> = 3.5	1.5-1.7 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <p><b>16'i</b></p>	6.00 d, 1H <i>J</i> = 18.4	6.63 dd, 1H <i>J</i> = 18.4, 10.1	6.30 dd, 1H <i>J</i> = 15.3, 10.1	5.81 dt, 1H <i>J</i> = 15.3, 6.2	4.00, dd, 1H <i>J</i> = 13.1, 6.5 4.25, dd, 1H <i>J</i> = 13.1, 5.9	0.39, s, 6H 7.1-7.2, m, ArH 7.4-7.5, m, 2ArH 8.7-8.8, m, ArH	4.62 t, 1H <i>J</i> = 3.7	1.4-1.9 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <p><b>16'j</b></p>	5.96 d, 1H <i>J</i> = 18.2	6.60 dd, 1H <i>J</i> = 18.2, 10.1	6.31 dd, 1H <i>J</i> = 15.2, 10.1	5.85 dt, 1H <i>J</i> = 15.2, 6.1	4.03, dd, 1H <i>J</i> = 13.3, 6.4 4.27, dd, 1H <i>J</i> = 13.3, 5.9	0.40, s, 6H 7.17, dd, ArH <i>J</i> = 4.6, 3.3 7.25, dd, ArH <i>J</i> = 3.3, 0.8 7.59, dd, ArH <i>J</i> = 4.6, 0.8	4.63 t, 1H <i>J</i> = 3.5	1.5-1.6 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <p><b>16'k</b></p>	5.98 d, 1H <i>J</i> = 18.3	6.55 dd, 1H <i>J</i> = 18.3, 10.1	6.29 dd, 1H <i>J</i> = 15.2, 10.1	5.82 dt, 1H <i>J</i> = 15.2, 5.8	4.01, dd, 1H <i>J</i> = 13.3, 6.4 4.26, dd, 1H <i>J</i> = 13.3, 5.5	0.39, s, 6H 5.12, s, 2H 7.3-7.4, m, 3ArH 7.54, d, ArH <i>J</i> = 7.3	4.62 t, 1H <i>J</i> = 3.9	1.4-1.6 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <p><b>16'l</b></p>	5.98 d, 1H <i>J</i> = 18.3	6.55 dd, 1H <i>J</i> = 18.3, 10.1	6.28 dd, 1H <i>J</i> = 15.2, 10.1	5.82 dt, 1H <i>J</i> = 15.2, 5.9	4.05, dd, 1H <i>J</i> = 13.3, 6.4 4.26, dd, 1H <i>J</i> = 13.3, 5.5	0.39, s, 6H 2.05, s, 3H 5.12, s, 2H 7.3-7.4, m, 3ArH 7.52, d, ArH <i>J</i> = 7.3	4.62 t, 1H <i>J</i> = 3.9	1.4-1.6 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H

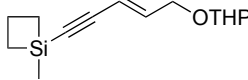
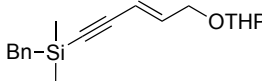
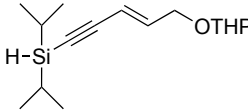
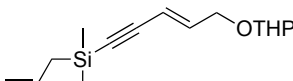
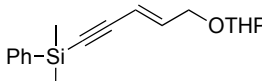
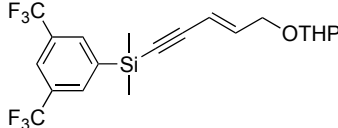
<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz)	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	Si-R	OTHP C <sub>1'</sub>	OTHP C <sub>2'</sub>	OTHP C <sub>3'</sub>	OTHP C <sub>4'</sub>	OTHP C <sub>5'</sub>
 <b>16'a</b>	131.1 CH	145.1 CH	134.6 CH	131.4 CH	66.8 CH <sub>2</sub>	-1.7, 2CH <sub>3</sub> 18.4, CH <sub>3</sub> 58.3, CH <sub>2</sub>	97.7 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.0 CH <sub>2</sub>
 <b>16'b</b>	131.0 CH	144.3 CH	134.6 CH	132.5 CH	66.8 CH <sub>2</sub>	-0.1, 2CH <sub>3</sub>	97.7 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.1 CH <sub>2</sub>	25.3 CH <sub>2</sub>	61.8 CH <sub>2</sub>
 <b>16'c</b>	132.0 CH	144.8 CH	134.7 CH	131.2 CH	66.9 CH <sub>2</sub>	-1.8, CH <sub>3</sub> 14.2, 2CH <sub>2</sub> 18.1, CH <sub>2</sub>	97.8 CH	30.6 CH <sub>2</sub>	19.4 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.1 CH <sub>2</sub>
 <b>16'd</b>	130.4 CH	144.4 CH	134.9 CH	132.1 CH	63.6 CH <sub>2</sub>	-3.3, 2CH <sub>3</sub> 26.1, CH <sub>2</sub> 123.9, CH 128.0, 2CH 128.1, 2CH 139.8, C	97.8 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.1 CH <sub>2</sub>
 <b>16'e</b>	127.1 CH	148.1 CH	135.7 CH	131.1 CH	67.7 CH <sub>2</sub>	11.3, 2CH 19.1, 2CH <sub>3</sub> 19.4, 2CH <sub>3</sub>	98.7 CH	31.2 CH <sub>2</sub>	20.3 CH <sub>2</sub>	26.1 CH <sub>2</sub>	62.8 CH <sub>2</sub>
 <b>16'f</b>	132.3 CH	144.3 CH	134.7 CH	130.4 CH	66.9 CH <sub>2</sub>	-3.6, 2CH <sub>3</sub> 23.5, CH <sub>2</sub> 113.0, CH <sub>2</sub> 134.9, CH	97.8 CH	30.3 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.0 CH <sub>2</sub>
 <b>16'g</b>	131.8 CH	144.9 CH	134.9 CH	130.7 CH	66.9 CH <sub>2</sub>	-2.6, 2CH <sub>3</sub> 127.7, ArCH 128.9, 2ArCH 133.8, 2ArCH 138.5, ArC	97.8 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.0 CH <sub>2</sub>
 <b>16'h</b>	128.9 CH	145.2 CH	134.1 CH	132.3 CH	66.8 CH <sub>2</sub>	-2.8, 2CH <sub>3</sub> 122.8, ArCH 123.5, 2CF <sub>3</sub> , J <sup>1</sup> <sub>C-F</sub> = 272.7 130.7, 2ArC, J <sup>2</sup> <sub>C-F</sub> = 32.5 133.5, 2ArCH 142.5, ArC	98.0 CH	30.6 CH <sub>2</sub>	19.4 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.1 CH <sub>2</sub>

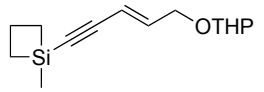
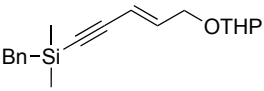
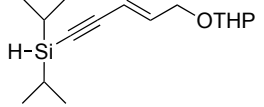
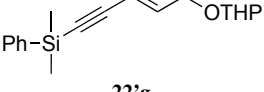
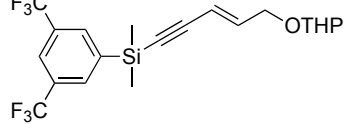


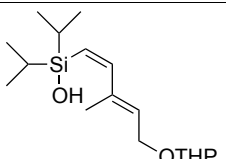
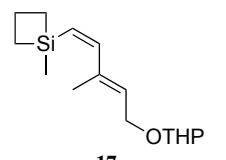
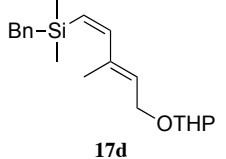
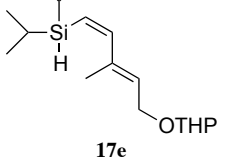
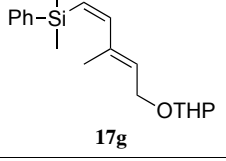
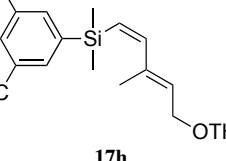
<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz)	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	Si-R	OTHP C <sub>1'</sub>	OTHP C <sub>2'</sub>	OTHP C <sub>3'</sub>	OTHP C <sub>4'</sub>	OTHP C <sub>5'</sub>
 16'i	130.6 CH	145.5 CH	134.8 CH	131.0 CH	66.8 CH <sub>2</sub>	-3.3, 2CH <sub>3</sub> 122.7, ArCH 129.3, ArCH 133.9, ArCH 150.1, ArCH 166.8, ArC	97.7 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.0 CH <sub>2</sub>
 16'j	131.2 CH	145.2 CH	134.7 CH	131.3 CH	66.9 CH <sub>2</sub>	-1.5, 2CH <sub>3</sub> 128.1, ArCH 130.8, ArCH 134.6, ArCH 137.9, ArC	97.8 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.0 CH <sub>2</sub>
 16'k	132.5 CH	144.9 CH	134.6 CH	131.1 CH	66.9 CH <sub>2</sub>	-1.3, 2CH <sub>3</sub> 65.4, CH <sub>2</sub> 126.9, ArCH; 127.9 ArCH 129.7 ArCH; 134.9 ArC 135.1, ArCH; 136.8, ArC	97.8 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.4 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.1 CH <sub>2</sub>
 16'l	131.9 CH	145.0 CH	134.6 CH	131.1 CH	66.9 CH <sub>2</sub>	-1.2, 2CH <sub>3</sub> 21.1, CH <sub>3</sub> ; 66.7, CH <sub>2</sub> 127.6, ArCH; 129.4, ArCH 129.6, ArCH; 135.3, ArCH 137.7, ArC; 141.1, ArC 170.8, C=O	97.8 CH	30.6 CH <sub>2</sub>	19.6 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.1 CH <sub>2</sub>

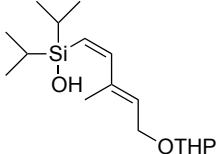
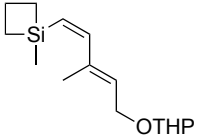
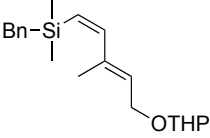
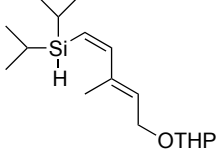
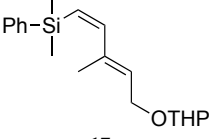
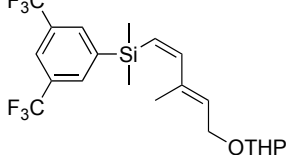
<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz)	H <sub>4</sub>	2H <sub>5</sub>	Me-C <sub>3</sub>	Si-R	OTHP H <sub>1'</sub>	OTHP 2H <sub>2'</sub> , 2H <sub>3'</sub> , 2H <sub>4'</sub>	OTHP 2H <sub>5'</sub>
 <b>22c</b>	6.08 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.10, dd, 1H <i>J</i> = 13.3, 7.2 4.26, dd, 1H <i>J</i> = 13.3, 6.2	1.85 s, 3H	0.43, s, 3H 0.9-1.2, m, 4H 1.9-2.2, m, 2H	4.63 t, 1H <i>J</i> = 3.2	1.4-1.9 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.7-3.8 m, 1H
 <b>22d</b>	6.05 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.09, dd, 1H <i>J</i> = 13.3, 7.2 4.24, dd, 1H <i>J</i> = 13.3, 6.2	1.79 s, 3H	0.12, s, 6H 2.18, s, 2H 7.1-7.2, m, 3H 7.2-7.3, m, 2H	4.61 t, 1H <i>J</i> = 3.1	1.5-1.6 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <b>22e</b>	6.01 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.03, dd, 1H <i>J</i> = 13.2, 7.2 4.23, dd, 1H <i>J</i> = 13.2, 6.3	1.79 s, 3H	1.1-1.2, m, 14H 3.69, s, 1H	4.57 t, 1H <i>J</i> = 3.5	1.4-1.7 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.7-3.8 m, 1H
 <b>22f</b>	6.03 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.08, dd, 1H <i>J</i> = 13.2, 7.1 4.26, dd, 1H <i>J</i> = 13.2, 7.1	1.81 s, 3H	0.15, s, 6H 1.63, d, 2H, <i>J</i> = 8.0 4.8-5.0, m, 2H 5.7-5.9, m, 1H	4.62 s, 1H	1.5-1.7 m, 6H	3.4-3.6 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <b>22g</b>	6.01 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.03, dd, 1H <i>J</i> = 13.2, 7.2 4.19, dd, 1H <i>J</i> = 13.2, 6.2	1.77 s, 3H	0.34, s, 6H 7.2-7.3, m, 3ArH 7.5-7.6, m, 2ArH	4.55 t, 1H <i>J</i> = 3.1	1.4-1.5 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.7-3.8 m, 1H
 <b>22h</b>	6.10 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.11, dd, 1H <i>J</i> = 13.3, 7.1 4.30, dd, 1H <i>J</i> = 13.3, 6.2	1.85 s, 3H	0.46, s, 6H 7.85, s, ArH 8.03, s, 2ArH	4.61 t, 1H <i>J</i> = 3.7	1.5-1.6 m, 6H	3.4-3.6 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H

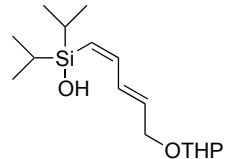
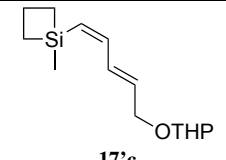
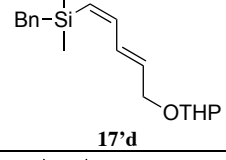
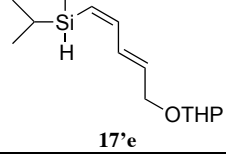
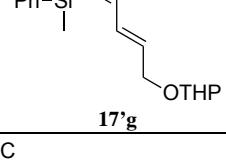
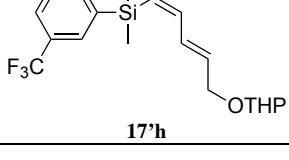
<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz)	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	Me-C <sub>3</sub>	Si-R	OTHP C <sub>1'</sub>	OTHP C <sub>2'</sub>	OTHP C <sub>3'</sub>	OTHP C <sub>4'</sub>	OTHP C <sub>5'</sub>
 <b>22c</b>	90.1 C	109.4 C	120.9 C	135.2 CH	63.0 CH <sub>2</sub>	17.4 CH <sub>3</sub>	-0.1, CH <sub>3</sub> 15.4, 2CH <sub>2</sub> 18.3, CH <sub>2</sub>	97.8 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.1 CH <sub>2</sub>
 <b>22d</b>	90.2 C	108.7 C	121.1 C	134.7 CH	63.0 CH <sub>2</sub>	17.3 CH <sub>3</sub>	-2.1, 2CH <sub>3</sub> 26.2, CH <sub>2</sub> 124.2, CH 128.0, 2CH 128.3, 2CH 139.0, C	97.8 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.1 CH <sub>2</sub>
 <b>22e</b>	85.4 C	110.1 C	121.0 C	134.7 CH	63.0 CH <sub>2</sub>	17.4 CH <sub>3</sub>	10.8, 2CH 18.2, 2CH <sub>3</sub> 18.4, 2CH <sub>3</sub>	97.8 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.0 CH <sub>2</sub>
 <b>22g</b>	89.6 C	109.1 C	121.1 C	134.9 CH	63.0 CH <sub>2</sub>	17.4 CH <sub>3</sub>	-0.9, 2CH <sub>3</sub> 127.8, 2ArCH 129.3, ArCH 133.6, 2ArCH 137.1, ArC	97.8 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.1 CH <sub>2</sub>
 <b>22h</b>	87.4 C	110.8 C	120.5 C	136.1 CH	63.1 CH <sub>2</sub>	17.3 CH <sub>3</sub>	-1.1, 2CH <sub>3</sub> 123.1, ArCH 123.6, 2CF <sub>3</sub> <i>J</i> <sub>C-F</sub> <sup>1</sup> = 272.9 130.9, 2ArC <i>J</i> <sub>C-F</sub> <sup>2</sup> = 32.9 133.5, 2ArCH 140.9, ArC	97.9 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.1 CH <sub>2</sub>

<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz)	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	2H <sub>5</sub>	Si-R	OTHP H <sub>1'</sub>	OTHP 2H <sub>2'</sub> , 2H <sub>3'</sub> , 2H <sub>4'</sub>	OTHP 2H <sub>5'</sub>
 <b>22'c</b>	5.82 d, 1H <i>J</i> = 16.0	6.29 dt, 1H <i>J</i> = 16.0, 5.2	4.03, dd, 1H <i>J</i> = 14.6, 5.8 4.27, dd, 1H <i>J</i> = 14.6, 4.6	0.43, s, 3H 0.9-1.1, m, 2H 1.1-1.2, m, 2H 2.0-2.2, m, 2H	4.63 t, 1H <i>J</i> = 3.5	1.4-1.9 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.7-3.8 m, 1H
 <b>22'd</b>	5.78 d, 1H <i>J</i> = 15.9	6.30 dt, 1H <i>J</i> = 15.9, 5.5	4.03, dd, 1H <i>J</i> = 14.5, 5.7 4.25, dd, 1H <i>J</i> = 14.5, 5.2	0.13, s, 6H 2.21, s, 2H 7.0-7.1, m, 3H 7.2-7.3, m, 2H	4.63 t, 1H <i>J</i> = 3.5	1.5-1.6 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.7-3.8 m, 1H
 <b>22'e</b>	5.78 d, 1H <i>J</i> = 16.0	6.27 dt, 1H <i>J</i> = 16.0, 5.2	4.01, dd, 1H <i>J</i> = 14.5, 5.1 4.25, dd, 1H <i>J</i> = 14.5, 5.3	1.0-1.1, m, 14H 3.72, s, 1H	4.62 t, 1H <i>J</i> = 3.6	1.4-1.7 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.7-3.8 m, 1H
 <b>22'f</b>	5.7-5.9 m, 2H	6.27 dt, 1H <i>J</i> = 14.5, 5.5	4.03, dd, 1H <i>J</i> = 14.5, 5.2 4.27, dd, 1H <i>J</i> = 14.5, 5.2	0.17, s, 6H 1.64, d, <i>J</i> = 8.0, 2H 4.8-5.0, m, 2H 5.7-5.9, m, 2H	4.64 t, 1H <i>J</i> = 3.3	1.5-1.7 m, 6H	3.4-3.6 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <b>22'g</b>	5.82 d, 1H <i>J</i> = 15.9	6.30 dt, 1H <i>J</i> = 15.9, 5.2	4.02, dd, 1H <i>J</i> = 14.6, 5.6 4.25, dd, 1H <i>J</i> = 14.6, 4.8	0.41, s, 6H 7.3-7.4, m, 3ArH 7.5-7.6, m, 2ArH	4.62 t, 1H <i>J</i> = 3.4	1.5-1.6 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <b>22'h</b>	5.83 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.34 dt, 1H <i>J</i> = 16.1, 5.1	4.04, dd, 1H <i>J</i> = 14.9, 5.5 4.30, dd, 1H <i>J</i> = 14.9, 4.8	0.47, s, 6H 7.85, s, ArH 8.01, s, 2ArH	4.63 t, 1H <i>J</i> = 3.5	1.5-1.7 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.7-3.8 m, 1H

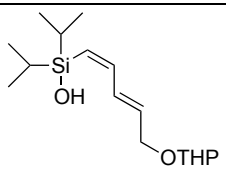
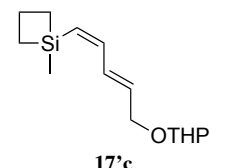
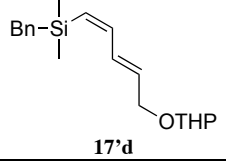
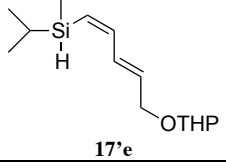
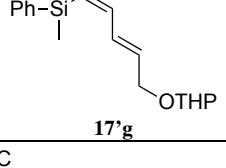
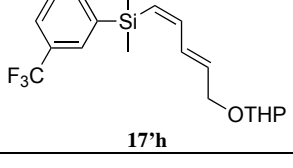
<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz)	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	Si-R	OTHP C <sub>1'</sub>	OTHP C <sub>2'</sub>	OTHP C <sub>3'</sub>	OTHP C <sub>4'</sub>	OTHP C <sub>5'</sub>
 22'c	93.1 C	105.2 C	110.7 CH	141.2 CH	66.3 CH <sub>2</sub>	-0.2, 2CH <sub>3</sub> 15.3, 2CH <sub>2</sub> 18.3, CH <sub>2</sub>	97.8 CH	30.4 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	61.9 CH <sub>2</sub>
 22'd	93.2 C	104.3 C	111.1 CH	141.0 CH	66.3 CH <sub>2</sub>	-2.2, 2CH <sub>3</sub> 26.2, CH <sub>2</sub> 124.2, CH 128.1, 2CH 128.3, 2CH 138.8, C	97.8 CH	30.4 CH <sub>2</sub>	19.1 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.0 CH <sub>2</sub>
 22'e	88.6 C	105.8 C	111.1 CH	141.1 CH	66.4 CH <sub>2</sub>	10.8, 2CH 18.2, 2CH <sub>3</sub> 18.5, 2CH <sub>3</sub>	97.9 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	25.3 CH <sub>2</sub>	62.0 CH <sub>2</sub>
 22'g	92.7 C	104.8 C	110.9 CH	141.1 CH	66.3 CH <sub>2</sub>	-0.9, 2CH <sub>3</sub> 127.8, 2ArCH 129.3, ArCH 133.6, 2ArCH 136.9, ArC	97.8 CH	30.4 CH <sub>2</sub>	19.1 CH <sub>2</sub>	25.3 CH <sub>2</sub>	61.9 CH <sub>2</sub>
 22'h	90.4 C	106.5 C	110.2 CH	142.4 CH	66.3 CH <sub>2</sub>	1.1, 2CH <sub>3</sub> 123.2, ArCH 123.5, 2CF <sub>3</sub> , $J^1_{C-F} = 272.9$ 130.9, 2ArC, $J^2_{C-F} = 32.5$ 133.5, 2ArCH 140.7, ArC	98.3 CH	30.4 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.1 CH <sub>2</sub>

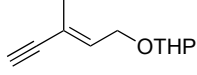
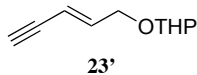
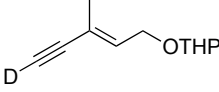
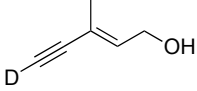
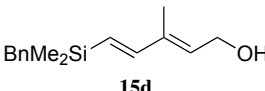
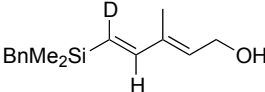
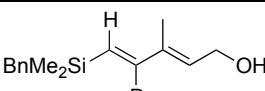
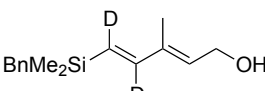
<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz)	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>4</sub>	2H <sub>5</sub>	Me-C <sub>3</sub>	Si-R	OTHP H <sub>1</sub> ,	OTHP 2H <sub>2</sub> ', 2H <sub>3</sub> ', 2H <sub>4</sub> '	OTHP 2H <sub>5</sub> '
 <b>17b</b>	5.41 d, 1H <i>J</i> = 14.8	6.87 d, 1H <i>J</i> = 14.8	5.67 t, 1H <i>J</i> = 7.2	3.99, dd, 1H <i>J</i> = 11.5, 7.3 4.25, dd, 1H <i>J</i> = 11.5, 7.2	1.81 s, 3H	1.0-1.1, m, 14H	4.64 t, 1H <i>J</i> = 3.6	1.5-1.6 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <b>17c</b>	5.69 d, 1H <i>J</i> = 14.7	6.81 d, 1H <i>J</i> = 14.7	5.64 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.12, dd, 1H <i>J</i> = 12.8, 7.2 4.29, dd, 1H <i>J</i> = 12.8, 6.2	1.78 s, 3H	0.39, s, 3H 0.9-1.2, m, 4H 1.9-2.1, m, 2H	4.64 t, 1H <i>J</i> = 3.5	1.4-1.7 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <b>17d</b>	5.47 d, 1H <i>J</i> = 14.7	6.77 d, 1H <i>J</i> = 14.7	5.57 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.07, dd, 1H <i>J</i> = 12.5, 7.1 4.30, dd, 1H <i>J</i> = 12.5, 6.3	1.74 s, 3H	0.08, s, 6H 2.19, s, 2H 7.0-7.1, m, 2H 7.1-7.2, m, 1H 7.3-7.4, m, 2H	4.65 t, 1H <i>J</i> = 3.7	1.4-1.9 m, 6H	3.5-3.6 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <b>17e</b>	5.43 dd, 1H <i>J</i> = 15.1, 7.0	6.95 d, 1H <i>J</i> = 15.1	5.66 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.14, dd, 1H <i>J</i> = 12.9, 7.0 4.31, dd, 1H <i>J</i> = 12.9, 6.3	1.83 s, 3H	1.0-1.1, m, 14H 3.47, d, 1H, <i>J</i> = 7.0 Hz	4.65 t, 1H <i>J</i> = 3.2	1.5-1.7 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <b>17g</b>	5.64 d, 1H <i>J</i> = 14.7	6.84 d, 1H <i>J</i> = 14.7	5.54 t, 1H <i>J</i> = 6.7	3.95, dd, 1H <i>J</i> = 12.5, 7.2 4.16, dd, 1H <i>J</i> = 12.5, 6.0	1.61 s, 3H	0.38, s, 6H 7.3-7.4, m, 3ArH 7.5-7.6, m, 2ArH	4.56 t, 1H <i>J</i> = 3.3	1.4-1.7 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.7-3.8 m, 1H
 <b>17h</b>	5.62 d, 1H <i>J</i> = 14.5	6.91 d, 1H <i>J</i> = 14.5	5.51 t, 1H <i>J</i> = 6.7	3.85, dd, 1H <i>J</i> = 12.8, 7.2 4.10, dd, 1H <i>J</i> = 12.8, 6.2	1.58 s, 3H	0.45, s, 6H 7.79, s, ArH 7.90, s, 2ArH	4.55 t, 1H <i>J</i> = 3.6	1.4-1.7 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.7-3.8 m, 1H

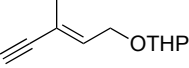
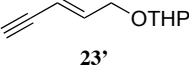
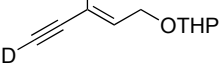
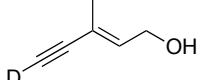
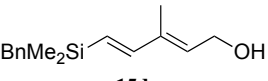
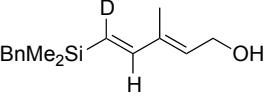
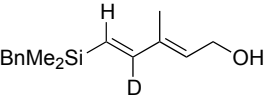
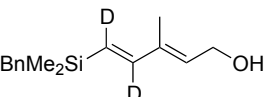
<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz)	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	Me-C <sub>3</sub>	Si-R	OTHP C <sub>1'</sub>	OTHP C <sub>2'</sub>	OTHP C <sub>3'</sub>	OTHP C <sub>4'</sub>	OTHP C <sub>5'</sub>
 17b	122.9 CH	151.5 CH	142.0 C	125.7 CH	63.4 CH <sub>2</sub>	16.1 CH <sub>3</sub>	13.6, 2CH 17.4, 2CH <sub>3</sub> 17.6, 2CH <sub>3</sub>	98.7 CH	30.6 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.1 CH <sub>2</sub>
 17c	128.9 CH	149.9 CH	138.8 C	127.9 CH	63.7 CH <sub>2</sub>	12.1 CH <sub>3</sub>	-1.8, CH <sub>3</sub> 14.4, 2CH <sub>2</sub> 18.2, CH <sub>2</sub>	97.9 CH	30.6 CH <sub>2</sub>	19.4 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.2 CH <sub>2</sub>
 17d	125.5 CH	150.9 CH	139.3 C	132.4 CH	63.6 CH <sub>2</sub>	16.1 CH <sub>3</sub>	-1.3, 2CH <sub>3</sub> 27.1, CH <sub>2</sub> 123.9, CH 128.1, 2CH 128.2, 2CH 140.2, C	97.9 CH	30.6 CH <sub>2</sub>	19.4 CH <sub>2</sub>	25.5 CH <sub>2</sub>	62.1 CH <sub>2</sub>
 17e	122.5 CH	152.5 CH	139.5 C	128.6 CH	63.7 CH <sub>2</sub>	16.4 CH <sub>3</sub>	11.6, 2CH 18.8, 2CH <sub>3</sub> 19.1, 2CH <sub>3</sub>	98.0 CH	30.9 CH <sub>2</sub>	19.7 CH <sub>2</sub>	25.7 CH <sub>2</sub>	62.4 CH <sub>2</sub>
 17g	126.4 CH	151.5 CH	139.0 C	127.5 CH	63.4 CH <sub>2</sub>	15.8 CH <sub>3</sub>	-0.4, 2CH <sub>3</sub> 127.6, 2ArCH 128.6, ArCH 133.6, 2ArCH 140.0, ArC	97.8 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	25.5 CH <sub>2</sub>	61.9 CH <sub>2</sub>
 17h	125.3 CH	153.3 CH	138.8 C	126.7 CH	63.3 CH <sub>2</sub>	15.7 CH <sub>3</sub>	0.6, 2CH <sub>3</sub> 122.5, ArCH 123.7, 2CF <sub>3</sub> , $J^1_{C-F} = 272.8$ 130.6, 2ArC, $J^2_{C-F} = 32.7$ 133.4, 2ArCH 143.8, ArC	98.0 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.1 CH <sub>2</sub>

<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz)	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	2H <sub>5</sub>	Si-R	OTHP H <sub>1'</sub>	OTHP 2H <sub>2'</sub> , 2H <sub>3'</sub> , 2H <sub>4'</sub>	OTHP 2H <sub>5'</sub>
 <b>17'b</b>	5.49 d, 1H <i>J</i> = 14.4	6.95 dd, 1H <i>J</i> = 14.4, 11.3	6.74 dd, 1H <i>J</i> = 15.2, 11.3	5.82 dt, 1H <i>J</i> = 15.0, 5.7	4.05, dd, 1H <i>J</i> = 14.0, 6.3 4.28, dd, 1H <i>J</i> = 14.0, 5.2	1.0-1.1, m, 14H	4.63 t, 1H <i>J</i> = 3.5	1.5-1.7 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <b>17'c</b>	5.78 d, 1H <i>J</i> = 14.0	6.87 dd, 1H <i>J</i> = 14.0, 11.1	6.56 dd, 1H <i>J</i> = 14.9, 11.1	5.85 dt, 1H <i>J</i> = 14.9, 5.6	4.05, dd, 1H <i>J</i> = 13.6, 6.0 4.30, dd, 1H <i>J</i> = 13.6, 5.2	0.39, s, 3H 1.0-1.2, m, 4H 2.0-2.2, m, 2H	4.66 t, 1H <i>J</i> = 3.7	1.5-1.9 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <b>17'd</b>	5.57 d, 1H <i>J</i> = 14.1	6.81 dd, 1H <i>J</i> = 14.1, 11.2	6.35 dd, 1H <i>J</i> = 15.2, 11.2	5.80 dt, 1H <i>J</i> = 15.2, 5.7	4.00, dd, 1H <i>J</i> = 13.6, 6.0 4.25, dd, 1H <i>J</i> = 13.6, 5.4	0.12, s, 6H 2.17, s, 2H 7.0-7.1, m, 2H 7.1-7.2, m, 1H 7.2-7.3, m, 2H	4.63 t, 1H <i>J</i> = 3.2	1.5-1.7 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <b>17'e</b>	5.60 dd, 1H <i>J</i> = 14.1, 6.9	6.99 dd, 1H <i>J</i> = 14.1, 11.0	6.62 dd, 1H <i>J</i> = 15.0, 11.0	5.85 dt, 1H <i>J</i> = 15.0, 5.9	4.06, dd, 1H <i>J</i> = 13.4, 6.3 4.31, dd, 1H <i>J</i> = 13.4, 5.5	1.0-1.1, m, 14H 3.93, d, 1H, <i>J</i> = 6.9	4.65 t, 1H <i>J</i> = 3.7	1.4-1.7 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <b>17'g</b>	5.79 d, 1H <i>J</i> = 14.0	6.95 dd, 1H <i>J</i> = 14.0, 11.2	6.45 dd, 1H <i>J</i> = 15.1, 11.2	5.83 dt, 1H <i>J</i> = 15.1, 5.7	4.00, dd, 1H <i>J</i> = 13.6, 6.2 4.24, dd, 1H <i>J</i> = 13.6, 5.2	0.43, s, 3H 7.3-7.4, m, 3ArH 7.5-7.6, m, 2ArH	4.60 t, 1H <i>J</i> = 3.5	1.5-1.7 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
 <b>17'h</b>	5.70 d, 1H <i>J</i> = 14.2	7.00 dd, 1H <i>J</i> = 14.2, 12.1	6.30 dd, 1H <i>J</i> = 15.1, 12.1	5.91 dt, 1H <i>J</i> = 15.1, 5.4	3.95, dd, 1H <i>J</i> = 14.2, 5.6 4.22, dd, 1H <i>J</i> = 14.2, 5.1	0.45, s, 6H 7.82, s, ArH 7.91, s, 2ArH	4.55 t, 1H <i>J</i> = 3.4	1.4-1.7 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.7-3.8 m, 1H



<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz)	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	Si-R	OTHP C <sub>1'</sub>	OTHP C <sub>2'</sub>	OTHP C <sub>3'</sub>	OTHP C <sub>4'</sub>	OTHP C <sub>5'</sub>
 <b>17'b</b>	126.8 CH	147.9 CH	132.8 CH	133.0 CH	67.1 CH <sub>2</sub>	13.5, 2CH 16.8, 2CH <sub>3</sub> 17.1, 2CH <sub>3</sub>	98.0 CH	30.6 CH <sub>2</sub>	19.4 CH <sub>2</sub>	25.5 CH <sub>2</sub>	62.2 CH <sub>2</sub>
 <b>17'c</b>	131.5 CH	145.3 CH	132.6 CH	131.5 CH	66.9 CH <sub>2</sub>	0.3, CH <sub>3</sub> 15.4, 2CH <sub>2</sub> 18.3, CH <sub>2</sub>	97.9 CH	30.6 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.1 CH <sub>2</sub>
 <b>17'd</b>	130.4 CH	148.6 CH	134.9 CH	132.1 CH	63.6 CH <sub>2</sub>	-1.6, 2CH <sub>3</sub> 26.6, CH <sub>2</sub> 123.9, CH 128.0, 2CH 128.1, 2CH 139.8, C	97.8 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.1 CH <sub>2</sub>
 <b>17'e</b>	126.1 CH	148.1 CH	133.0 CH	132.9 CH	67.7 CH <sub>2</sub>	11.6, 2CH 19.1, 2CH <sub>3</sub> 19.5, 2CH <sub>3</sub>	98.6 CH	31.2 CH <sub>2</sub>	20.2 CH <sub>2</sub>	26.1 CH <sub>2</sub>	62.8 CH <sub>2</sub>
 <b>17'g</b>	128.9 CH	146.1 CH	131.7 CH	132.7 CH	66.8 CH <sub>2</sub>	-0.6, 2CH <sub>3</sub> 127.7, 2ArCH 130.2, ArCH 133.7, 2ArCH 139.1, ArC	97.9 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.1 CH <sub>2</sub>
 <b>17'h</b>	127.1 CH	147.8 CH	130.6 CH	134.4 CH	66.7 CH <sub>2</sub>	-1.0, 2CH <sub>3</sub> 122.7, ArCH 123.6, 2CF <sub>3</sub> , J <sup>1</sup> <sub>C-F</sub> = 272.8 130.7, 2ArC, J <sup>2</sup> <sub>C-F</sub> = 32.8 133.5, 2ArCH 152.1, ArC	97.9 CH	30.5 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.0 CH <sub>2</sub>

<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz)	H <sub>5</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>2</sub>	2H <sub>1</sub>	Me-C <sub>3</sub>	OTHP	Si-R
 <b>23</b>	2.80, s, 1H	-	-	6.32, t, 1H <i>J</i> = 7.2	3.94, dd, 1H, <i>J</i> = 13.2, 7.2 4.19, dd, 1H, <i>J</i> = 13.2, 7.2	1.80, s, 3H	1.4-1.8, m, 6H 3.4-3.5, m, 1H 3.7-3.8, m, 1H 4.5-4.6, m, 1H	-
 <b>23'</b>	2.83, s, 1H	-	5.66, dt, 1H <i>J</i> = 15.9, 1.9	6.32, dt, 1H <i>J</i> = 15.9, 4.9	3.94, ddd, 1H, <i>J</i> = 1.9, 4.9, 14.6 4.19, ddd, 1H, <i>J</i> = 1.9, 4.9, 14.6	-	1.4-1.8, m, 6H 3.4-3.5, m, 1H 3.7-3.8, m, 1H 4.5-4.6, m, 1H	-
 <b>5-D-23</b>	-	-	-	6.04, t, 1H <i>J</i> = 6.8	4.10, dd, 1H, <i>J</i> = 13.3, 6.8 4.25, dd, 1H, <i>J</i> = 13.3, 6.8	1.81, s, 3H	1.4-1.8, m, 6H 3.5-3.6, m, 1H 3.8-3.9, m, 1H 4.5-4.6, m, 1H	-
 <b>5-D-26</b>	-	-	-	6.04, t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.20, d, 2H, <i>J</i> = 6.7	1.81, s, 3H	-	-
 <b>15d</b>	5.80, d, 1H <i>J</i> = 18.9	6.56, d, 1H <i>J</i> = 18.9	-	5.69, t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.39, d, 2H, <i>J</i> = 6.7	1.78, s, 3H		0.07, s, 6H 2.15, s, 2H 6.9-7.1, m, 3H 7.1-7.2, m, 2H
 <b>5-D-15d</b>	-	6.52, s, 1H	-	5.70, t, 1H <i>J</i> = 6.8	4.31, d, 2H, <i>J</i> = 6.8	1.77, s, 3H	-	0.07, s, 6H 2.15, s, 2H 6.9-7.0, m, 2H 7.0-7.1, m, 1H 7.1-7.2, m, 2H
 <b>4-D-15d</b>	5.81, s, 1H	-	-	5.70, t, 1H <i>J</i> = 6.5	4.30, d, 2H, <i>J</i> = 6.5	1.77, s, 3H	-	0.07, s, 6H 2.15, s, 2H 6.9-7.0, m, 2H 7.0-7.1, m, 1H 7.1-7.2, m, 2H
 <b>4,5-D<sub>2</sub>-15d</b>	-	-	-	5.69, t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.31, d, 2H, <i>J</i> = 6.7	1.77, s, 3H	-	0.07, s, 6H 2.15, s, 2H 6.9-7.1, m, 3H 7.1-7.2, m, 2H

<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz)	C <sub>5</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	Me-C <sub>3</sub>	OTHP	Si-R
 <b>23</b>	85.8 CH	75.0 C	120.0 C	134.9 CH	62.8 CH <sub>2</sub>	17.4 CH <sub>3</sub>	19.2, CH <sub>2</sub> ; 25.3, CH <sub>2</sub> 30.4, CH <sub>2</sub> ; 61.9, CH <sub>2</sub> 97.7, CH	-
 <b>23'</b>	81.5 CH	77.5 C	109.7 CH	141.2 CH	66.0 CH <sub>2</sub>	-	18.9, CH <sub>2</sub> ; 25.2, CH <sub>2</sub> 30.2, CH <sub>2</sub> ; 61.7, CH <sub>2</sub> 97.6, CH	-
 <b>5-D-23</b>	-	66.7 C	120.2 C	135.0 CH	62.9 CH <sub>2</sub>	17.4 CH <sub>3</sub>	19.3, CH <sub>2</sub> ; 25.4, CH <sub>2</sub> 30.5, CH <sub>2</sub> ; 62.0, CH <sub>2</sub> 97.9, CH	-
 <b>5-D-26</b>	-	85.7 C	119.5 C	136.9 CH	58.8 CH <sub>2</sub>	17.2 CH <sub>3</sub>	-	-
 <b>15d</b>	125.5 CH	148.4 CH	137.5 C	128.9 CH	59.6 CH <sub>2</sub>	11.9 CH <sub>3</sub>	-	-3.7, 2CH <sub>3</sub> ; 25.8, CH <sub>2</sub> 123.5, CH; 127.6, 2CH 127.8, 2CH; 139.5, C
 <b>5-D-15d</b>	-	148.5 CH	137.4 C	131.4 CH	59.6 CH <sub>2</sub>	12.0 CH <sub>3</sub>	-	-3.4, 2CH <sub>3</sub> ; 26.1, CH <sub>2</sub> 124.0, CH; 128.1, 2CH 128.2, 2CH; 140.0, C
 <b>4-D-15d</b>	126.4 CH	-	137.3 C	131.4 CH	59.7 CH <sub>2</sub>	12.1 CH <sub>3</sub>	-	-3.4, 2CH <sub>3</sub> ; 26.3, CH <sub>2</sub> 124.0, CH; 128.1, 2CH 128.2, 2CH; 139.9, C
 <b>4,5-D<sub>2</sub>-15d</b>	-	-	137.4 C	131.4 CH	59.6 CH <sub>2</sub>	12.1 CH <sub>3</sub>	-	-3.3, 2CH <sub>3</sub> ; 26.2, CH <sub>2</sub> 124.0, CH; 128.1, 2CH 128.2, 2CH; 140.0, C

<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz)	2H <sub>2</sub>	2H <sub>3</sub>	2H <sub>4</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>8</sub>	H <sub>9</sub>	H <sub>10</sub>	H <sub>11</sub>	H <sub>12</sub>	H <sub>13</sub>	H <sub>14</sub>	2H <sub>15</sub>	2Me-C <sub>1</sub>	Me-C <sub>5</sub>	Me-C <sub>9</sub>	Me-C <sub>13</sub>	OTHP H <sub>1'</sub>	OTHP 2H <sub>2'</sub> , 2H <sub>3'</sub> , 2H <sub>4</sub>	OTHP 2H <sub>5'</sub>
<i>trans</i> -9,13-Bisdesmetil-tetrahidropiran-2-il retinil éter ( <b>9</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.01 t, 2H <i>J</i> = 5.9	6.1-6.4 m, 7H							5.7-5.8 m, 1H	4.03, dd, 1H <i>J</i> = 13.1, 6.8 4.28, dd, 1H <i>J</i> = 13.1, 4.6	1.02 s, 6H	1.72 s, 3H	--	--	4.65 t, 1H <i>J</i> = 3.5	1.5-1.6 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
<i>trans</i> -9-Desmetil-tetrahidropiran-2-il retinil éter ( <b>10</b> )	1.3-1.4 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.01 t, 2H <i>J</i> = 5.9	6.1-6.3 m, 6H						--	5.64 t, 1H <i>J</i> = 6.9	4.18, dd, 1H <i>J</i> = 12.8, 7.4 4.35, dd, 1H <i>J</i> = 12.8, 6.4	1.02 s, 6H	1.72 s, 3H	--	1.82 s, 3H	4.64 t, 1H <i>J</i> = 3.2	1.5-1.6 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
<i>trans</i> -13-Desmetil-tetrahidropiran-2-il retinil éter ( <b>11</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.01 t, 2H <i>J</i> = 5.9	6.17 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.09 d, 1H <i>J</i> = 16.1	--	6.06 d, 1H <i>J</i> = 11.4	6.58 dd, 1H <i>J</i> = 14.5, 11.4	6.25 dd, 1H <i>J</i> = 14.5, 10.9	6.37 dd, 1H <i>J</i> = 15.0, 10.9	5.79 dt, 1H <i>J</i> = 15.0, 5.9	4.04, dd, 1H <i>J</i> = 12.5, 5.8 4.37, dd, 1H <i>J</i> = 12.5, 6.0	1.02 s, 6H	1.71 s, 3H	1.93 s, 3H	--	4.66 t, 1H <i>J</i> = 3.4	1.5-1.6 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
<i>trans</i> -Tetrahidropiran-2-il retinil éter ( <b>12</b> )	1.5-1.6 m, 2H	1.4-1.5 m, 2H	2.01 t, 2H <i>J</i> = 6.2	6.08 d, 1H <i>J</i> = 16.2	6.13 d, 1H <i>J</i> = 16.2	--	6.07 d, 1H <i>J</i> = 11.2	6.59 dd, 1H <i>J</i> = 15.1, 11.2	6.32 d, 1H <i>J</i> = 15.1	--	5.66 t, 1H <i>J</i> = 6.9	4.19, dd, 1H <i>J</i> = 12.8, 7.4 4.37, dd, 1H <i>J</i> = 12.8, 6.5	1.02 s, 6H	1.71 s, 3H	1.95 s, 3H	1.86 s, 3H	4.64 t, 1H <i>J</i> = 3.2	1.5-1.6 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
<i>trans</i> -Retinol ( <b>4</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.01 t, 2H <i>J</i> = 5.9	6.08 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.16 d, 1H <i>J</i> = 16.1	--	6.12 d, 1H <i>J</i> = 11.0	6.59 dd, 1H <i>J</i> = 15.2, 11.0	6.28 d, 1H <i>J</i> = 15.2	--	5.69 t, 1H <i>J</i> = 6.8	4.30, d, 2H <i>J</i> = 6.8	1.02 s, 6H	1.71 s, 3H	1.96 s, 3H	1.86 s, 3H	--	--	--

<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz)	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>	C <sub>11</sub>	C <sub>12</sub>	C <sub>13</sub>	C <sub>14</sub>	C <sub>15</sub>	2Me-C <sub>1</sub>	Me-C <sub>5</sub>	Me-C <sub>9</sub>	Me-C <sub>13</sub>	C <sub>1'</sub>	C <sub>2'</sub>	C <sub>3'</sub>	C <sub>4'</sub>	C <sub>5'</sub>
<i>trans</i> -9,13-Bisdesmetil-tetrahidropiran-2-il retinil éter ( <b>9</b> )	34.2 C	39.6 CH <sub>2</sub>	19.5 CH <sub>2</sub>	33.0 CH <sub>2</sub>	130.4 C	137.5 C	130.8 (CH), 131.3 (CH), 132.2 (CH), 133.0 (CH), 133.2 (CH), 133.5 (CH), 134.5 (CH)							129.1 CH	67.4 CH <sub>2</sub>	28.9 2CH <sub>3</sub>	21.7 CH <sub>3</sub>	--	--	97.8 CH	30.6 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.1 CH <sub>2</sub>
<i>trans</i> -9-Desmetil-tetrahidropiran-2-il retinil éter ( <b>10</b> )	34.1 C	39.7 CH <sub>2</sub>	19.5 CH <sub>2</sub>	33.2 CH <sub>2</sub>	130.2 C	137.5 C	128.7 (CH), 131.3 (CH), 131.7 (CH), 133.3 (CH), 134.0 (CH), 136.0 (CH)						137.1 C	127.7 CH	63.6 CH <sub>2</sub>	28.9 2CH <sub>3</sub>	21.7 CH <sub>3</sub>	--	12.6 CH <sub>3</sub>	97.9 CH	30.6 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.2 CH <sub>2</sub>
<i>trans</i> -13-Desmetil-tetrahidropiran-2-il retinil éter ( <b>11</b> )	34.2 C	39.6 CH <sub>2</sub>	19.4 CH <sub>2</sub>	33.0 CH <sub>2</sub>	129.3 C	137.8 C	126.9 CH	137.5 CH	136.5 C	129.8 CH	129.8 CH	131.6 CH	133.4 CH	128.9 CH	67.4 CH <sub>2</sub>	28.9 2CH <sub>3</sub>	21.7 CH <sub>3</sub>	12.6 CH <sub>3</sub>	--	97.8 CH	30.6 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.1 CH <sub>2</sub>
<i>trans</i> -Tetrahidropiran-2-il retinil éter ( <b>12</b> )	34.2 C	39.6 CH <sub>2</sub>	19.5 CH <sub>2</sub>	33.0 CH <sub>2</sub>	129.2 C	137.8 C	126.6 CH	137.6 CH	137.4 C	130.2 CH	124.8 CH	136.5 CH	135.9 C	127.7 CH	63.7 CH <sub>2</sub>	28.9 2CH <sub>3</sub>	21.7 CH <sub>3</sub>	12.7 CH <sub>3</sub>	12.7 CH <sub>3</sub>	97.9 CH	30.6 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.3 CH <sub>2</sub>
<i>trans</i> -Retinol ( <b>4</b> )	34.2 C	39.6 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	33.0 CH <sub>2</sub>	129.2 C	137.8 C	126.8 CH	137.6 CH	136.9 C	129.9C H	125.2 CH	136.3 CH	136.2 C	130.0 CH	59.5 CH <sub>2</sub>	28.9 2CH <sub>3</sub>	21.7 CH <sub>3</sub>	12.6 CH <sub>3</sub>	12.7 CH <sub>3</sub>	--	--	--	--	--

<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz)	2H <sub>2</sub>	2H <sub>3</sub>	2H <sub>4</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>8</sub>	H <sub>10</sub>	H <sub>11</sub>	H <sub>12</sub>	H <sub>14</sub>	2H <sub>15</sub>	2Me-C <sub>1</sub>	Me-C <sub>5</sub>	Me-C <sub>9</sub>	Me-C <sub>13</sub>
<i>trans</i> -11-Deuteroretinol ( <b>11-D-4</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.01 t, 2H <i>J</i> = 5.9	6.17 d, 1H <i>J</i> = 15.9	6.11 d, 1H <i>J</i> = 15.9	6.10 s, 1H	-	6.28 s, 1H	5.69 t, 1H <i>J</i> = 6.9	4.2-4.3 m, 2H	1.02 s, 6H	1.71 s, 3H	1.96 s, 3H	1.87 s, 3H
<i>trans</i> -12-Deuteroretinol ( <b>12-D-4</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	1.94 t, 2H <i>J</i> = 6.2	6.10 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.04 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.03 d, 1H <i>J</i> = 11.3	6.53 d, 1H <i>J</i> = 11.3	-	5.62 t, 1H <i>J</i> = 6.9	4.24 t, 2H <i>J</i> = 6.9	0.95 s, 6H	1.64 s, 3H	1.89 s, 3H	1.79 s, 3H
<i>trans</i> -11,12- Dideuteroretinol ( <b>11,12-D<sub>2</sub>-4</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.01 t, 2H <i>J</i> = 6.2	6.17 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.09 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.10 s, 1H	-	-	5.68 t, 1H <i>J</i> = 6.9	4.30 t, 2H <i>J</i> = 6.9	1.02 s, 6H	1.71 s, 3H	1.95 s, 3H	1.86 s, 3H
<i>trans</i> -11-Deuteroretinal ( <b>11-D-2</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.0-2.1 m, 2H	6.34 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.17 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.19 s, 1H	-	6.37 s, 1H	5.97 d, 1H <i>J</i> = 8.2	10.11 d, 1H <i>J</i> = 8.2	1.02 s, 6H	1.72 s, 3H	2.03 s, 3H	2.33 s, 3H
<i>trans</i> -12-Deuteroretinal ( <b>12-D-2</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.0-2.1 m, 2H	6.34 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.16 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.18 d, 1H <i>J</i> = 11.5	7.13 d, 1H <i>J</i> = 11.5	-	5.96 d, 1H <i>J</i> = 8.1	10.10 d, 1H <i>J</i> = 8.1	1.03 s, 6H	1.71 s, 3H	2.06 s, 3H	2.32 s, 3H
<i>trans</i> -11,12- Dideuteroretinal ( <b>11,12-D<sub>2</sub>-2</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	1.9-2.0 m, 2H	6.34 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.17 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.18 s, 1H	-	-	5.97 d, 1H <i>J</i> = 8.2	10.11 d, 1H <i>J</i> = 8.2	1.04 s, 6H	1.72 s, 3H	1.95 s, 3H	2.33 s, 3H

<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz)	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>	C <sub>11</sub>	C <sub>12</sub>	C <sub>13</sub>	C <sub>14</sub>	C <sub>15</sub>	2Me-C <sub>1</sub>	Me-C <sub>5</sub>	Me-C <sub>9</sub>	Me-C <sub>13</sub>
<i>trans</i> -11-Deuteroretinol ( <b>11-D-4</b> )	34.3 C	39.6 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	33.1 CH <sub>2</sub>	129.3 C	137.8 C	126.8 CH	137.6 CH	137.0 C	129.9 CH	-	136.2 CH	136.0 C	130.0 CH	59.6 CH <sub>2</sub>	29.0 2CH <sub>3</sub>	21.7 CH <sub>3</sub>	12.7 CH <sub>3</sub>	12.8 CH <sub>3</sub>
<i>trans</i> -12-Deuteroretinol ( <b>12-D-4</b> )	34.3 C	39.6 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	33.1 CH <sub>2</sub>	129.2 C	137.8 C	126.7 CH	137.6 CH	136.9 C	129.9 CH	125.1 CH	-	136.2 C	130.0 CH	59.5 CH <sub>2</sub>	28.9 2CH <sub>3</sub>	21.8 CH <sub>3</sub>	12.6 CH <sub>3</sub>	12.7 CH <sub>3</sub>
<i>trans</i> -11,12- Dideuteroretinol ( <b>11,12-D<sub>2</sub>-4</b> )	34.3 C	39.6 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	33.1 CH <sub>2</sub>	129.3 C	137.8 C	126.7 CH	137.6 CH	136.8 C	129.9 CH	-	-	136.1 C	130.0 CH	59.4 CH <sub>2</sub>	28.9 2CH <sub>3</sub>	21.7 CH <sub>3</sub>	12.6 CH <sub>3</sub>	12.8 CH <sub>3</sub>
<i>trans</i> -11-Deuteroretinal ( <b>11-D-2</b> )	34.5 C	39.8 CH <sub>2</sub>	19.4 CH <sub>2</sub>	33.4 CH <sub>2</sub>	130.7 C	137.8 C	129.2 CH	137.5 CH	141.7 C	130.0 CH	-	134.6 CH	155.7 C	129.7 CH	191.5 CHO	29.2 2CH <sub>3</sub>	22.0 CH <sub>3</sub>	13.2 CH <sub>3</sub>	13.3 CH <sub>3</sub>
<i>trans</i> -12-Deuteroretinal ( <b>12-D-2</b> )	33.2 C	38.6 CH <sub>2</sub>	18.2 CH <sub>2</sub>	32.2 CH <sub>2</sub>	129.5 C	136.6 C	127.9 CH	136.0 CH	140.2 C	131.4 CH	128.7 CH	-	153.6 C	128.2 CH	190.0 CHO	27.9 2CH <sub>3</sub>	20.7 CH <sub>3</sub>	12.1 CH <sub>3</sub>	12.8 CH <sub>3</sub>
<i>trans</i> -11,12- Dideuteroretinal ( <b>11,12-D<sub>2</sub>-2</b> )	34.3 C	39.6 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	33.1 CH <sub>2</sub>	130.7 C	137.8 C	128.9 CH	137.0 CH	141.7 C	129.7 CH	-	-	155.7 C	129.3 CH	191.1 CHO	28.9 2CH <sub>3</sub>	21.7 CH <sub>3</sub>	12.9 CH <sub>3</sub>	13.1 CH <sub>3</sub>

<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz)	2H <sub>2</sub>	2H <sub>3</sub>	2H <sub>4</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>8</sub>	H <sub>9</sub>	H <sub>10</sub>	H <sub>11</sub>	H <sub>12</sub>	H <sub>13</sub>	H <sub>14</sub>	2H <sub>15</sub>	2Me-C <sub>1</sub>	Me-C <sub>5</sub>	Me-C <sub>9</sub>	Me-C <sub>13</sub>	OTHP H <sub>1</sub>	OTHP 2H <sub>2</sub> , 2H <sub>3</sub> , 2H <sub>4</sub>	OTHP 2H <sub>5</sub>
11- <i>cis</i> -9,13-Bisdesmetil-tetrahidropiran-2-il retinil éter ( <b>5</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.02 t, 2H <i>J</i> = 6.2	6.22 d, 1H <i>J</i> = 15.5	6.16 dd, 1H <i>J</i> = 15.5, 9.8	6.31 dd, 1H <i>J</i> = 14.6, 9.8	6.63 dd, 1H <i>J</i> = 14.6, 11.1	6.04 dd, 1H <i>J</i> = 11.1, 10.8	5.96 dd, 1H <i>J</i> = 11.1, 10.8	6.75 dd, 1H <i>J</i> = 15.0, 11.1	5.81 dt, 1H <i>J</i> = 15.0, 6.2	4.07 dd, 1H <i>J</i> = 12.5, 6.9 4.31 dd, 1H <i>J</i> = 12.5, 5.8	1.02 s, 6H	1.72 s, 3H	--	--	4.67 t, 1H <i>J</i> = 3.5	1.5-1.6 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
11- <i>cis</i> -9-Desmetil-tetrahidropiran-2-il retinil éter ( <b>6</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.01 t, 2H <i>J</i> = 6.2	6.1-6.2 m, 1H	6.1-6.2 m, 1H	6.31 dd, 1H <i>J</i> = 14.5, 9.7	6.71 dd, 1H <i>J</i> = 14.5, 11.7	6.03 t, 1H <i>J</i> = 11.7	5.82 d, 1H <i>J</i> = 11.7	---	5.66 t, 1H <i>J</i> = 6.8	4.17 dd, 1H <i>J</i> = 12.7, 7.3 4.36 dd, 1H <i>J</i> = 12.7, 6.3	1.02 s, 6H	1.72 s, 3H	--	1.90 s, 3H	4.66 t, 1H <i>J</i> = 3.6	1.5-1.6 m, 6H	3.4-3.5 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
11- <i>cis</i> -13-Desmetil-tetrahidropiran-2-il retinil éter ( <b>7</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.01 t, 2H <i>J</i> = 6.1	6.18 d, 1H <i>J</i> = 16.0	6.14 d, 1H <i>J</i> = 16.0	--	6.45 d, 1H <i>J</i> = 12.0	6.35 dd, 1H <i>J</i> = 12.0, 11.1	6.03 t, 1H <i>J</i> = 11.1	6.78 dd, 1H <i>J</i> = 15.0, 11.1	5.82 dt, 1H <i>J</i> = 15.0, 6.3	4.07 dd, 1H <i>J</i> = 13.0, 6.7 4.31 dd, 1H <i>J</i> = 13.0, 5.9	1.01 s, 6H	1.71 s, 3H	1.92 s, 3H	--	4.66 t, 1H <i>J</i> = 3.6	1.5-1.6 m, 6H	3.5-3.6 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
11- <i>cis</i> -Tetrahidro- piran-2-il retinil éter ( <b>8</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.01 t, 2H <i>J</i> = 6.2	6.18 d, 1H <i>J</i> = 16.0	6.07 d, 1H <i>J</i> = 16.0	--	6.53 d, 1H <i>J</i> = 11.7	6.33 t, 1H <i>J</i> = 11.7	5.90 d, 1H <i>J</i> = 11.7	--	5.68 t, 1H <i>J</i> = 6.3	4.18 dd, 1H <i>J</i> = 12.7, 6.3 4.36 dd, 1H <i>J</i> = 12.7, 6.3	1.01 s, 6H	1.70 s, 3H	1.92 s, 3H	1.89 s, 3H	4.65 t, 1H <i>J</i> = 3.7	1.5-1.6 m, 6H	3.5-3.6 m, 1H 3.8-3.9 m, 1H
11- <i>cis</i> -Retinol ( <b>3</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.01 t, 2H <i>J</i> = 6.3	6.17 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.08 d, 1H <i>J</i> = 16.1	--	6.56 d, 1H <i>J</i> = 11.8	6.35 t, 1H <i>J</i> = 11.8	5.87 d, 1H <i>J</i> = 11.8	--	5.72 t, 1H <i>J</i> = 6.8	4.29 t, 2H <i>J</i> = 6.8	1.02 s, 6H	1.71 s, 3H	1.93 s, 3H	1.89 s, 3H	--	--	--
11- <i>cis</i> -Retinal ( <b>1</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.02 t, 2H <i>J</i> = 5.8	6.34 d, 1H <i>J</i> = 16.0	6.13 d, 1H <i>J</i> = 16.0	--	6.53 d, 1H <i>J</i> = 12.4	6.68 dd, 1H <i>J</i> = 12.4, 11.8	5.91 d, 1H <i>J</i> = 11.8	--	6.08 d, 1H <i>J</i> = 8.0	10.01 d, 1H <i>J</i> = 8.0	1.02 s, 6H	1.71 s, 3H	1.99 s, 3H	2.35 s, 3H	--	--	--



<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz)	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>	C <sub>11</sub>	C <sub>12</sub>	C <sub>13</sub>	C <sub>14</sub>	C <sub>15</sub>	2Me-C <sub>1</sub>	Me-C <sub>5</sub>	Me-C <sub>9</sub>	Me-C <sub>13</sub>	C <sub>1'</sub>	C <sub>2'</sub>	C <sub>3'</sub>	C <sub>4'</sub>	C <sub>5'</sub>
11- <i>cis</i> -9,13-Bisdesmetil-tetrahidropiran-2-il retinil éter (5)	34.2 C	39.6 CH <sub>2</sub>	19.4 CH <sub>2</sub>	33.0 CH <sub>2</sub>	130.5 C	137.4 C	132.7 CH	133.2 CH	135.1 CH	126.1 CH	130.1 CH	127.9 CH	128.1 CH	130.0 CH	67.4 CH <sub>2</sub>	28.9 2CH <sub>3</sub>	21.7 CH <sub>3</sub>	--	--	97.8 CH	30.6 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.2 CH <sub>2</sub>
11- <i>cis</i> -9-Desmetil-tetrahidropiran-2-il retinil éter (6)	34.1 C	39.7 CH <sub>2</sub>	19.5 CH <sub>2</sub>	33.2 CH <sub>2</sub>	130.3 C	137.4 C	132.4 CH	132.3 CH	135.7 CH	127.8 CH	129.1 CH	132.3 CH	137.0 C	127.8 CH	63.6 CH <sub>2</sub>	28.9 2CH <sub>3</sub>	21.7 CH <sub>3</sub>	---	17.1 CH <sub>3</sub>	97.9 CH	30.7 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.3 CH <sub>2</sub>
11- <i>cis</i> -13-Desmetil-tetrahidropiran-2-il retinil éter (7)	34.2 C	39.6 CH <sub>2</sub>	19.4 CH <sub>2</sub>	33.0 CH <sub>2</sub>	129.4 C	137.7 C	127.4 CH	137.8 CH	136.9 C	124.7 CH	125.9 CH	128.1 CH	128.0 CH	130.3 CH	67.5 CH <sub>2</sub>	28.9 2CH <sub>3</sub>	21.7 CH <sub>3</sub>	12.3 CH <sub>3</sub>	--	97.8 CH	30.6 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.2 CH <sub>2</sub>
11- <i>cis</i> -Tetrahidro piran-2-il retinil éter (8)	34.2 C	39.6 CH <sub>2</sub>	19.5 CH <sub>2</sub>	33.0 CH <sub>2</sub>	129.1 C	137.6 C	126.9 CH	138.0 CH	137.8 C	126.5 CH	124.9 CH	132.7 CH	137.0 C	127.9 CH	63.7 CH <sub>2</sub>	28.9 2CH <sub>3</sub>	21.7 CH <sub>3</sub>	12.2 CH <sub>3</sub>	17.3 CH <sub>3</sub>	97.9 CH	30.7 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	25.4 CH <sub>2</sub>	62.3 CH <sub>2</sub>
11- <i>cis</i> -Retinol (3)	34.2 C	39.6 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	33.0 CH <sub>2</sub>	129.2 C	137.9 C	127.1 CH	138.0 CH	137.3 C	126.2 CH	125.3 CH	132.4 CH	136.5 C	130.1 CH	59.5 CH <sub>2</sub>	28.9 2CH <sub>3</sub>	21.8 CH <sub>3</sub>	12.2 CH <sub>3</sub>	17.2 CH <sub>3</sub>	--	--	--	--	--
11- <i>cis</i> -Retinal (1)	34.3 C	39.5 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	33.0 CH <sub>2</sub>	130.2 C	137.6 C	131.5 CH	137.4 CH	141.7 C	125.7 CH	129.7 CH	130.1 CH	155.9 C	129.7 CH	191.2 CH	29.0 2CH <sub>3</sub>	21.8 CH <sub>3</sub>	12.4 CH <sub>3</sub>	18.0 CH <sub>3</sub>	--	--	--	--	--

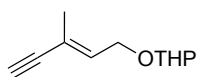
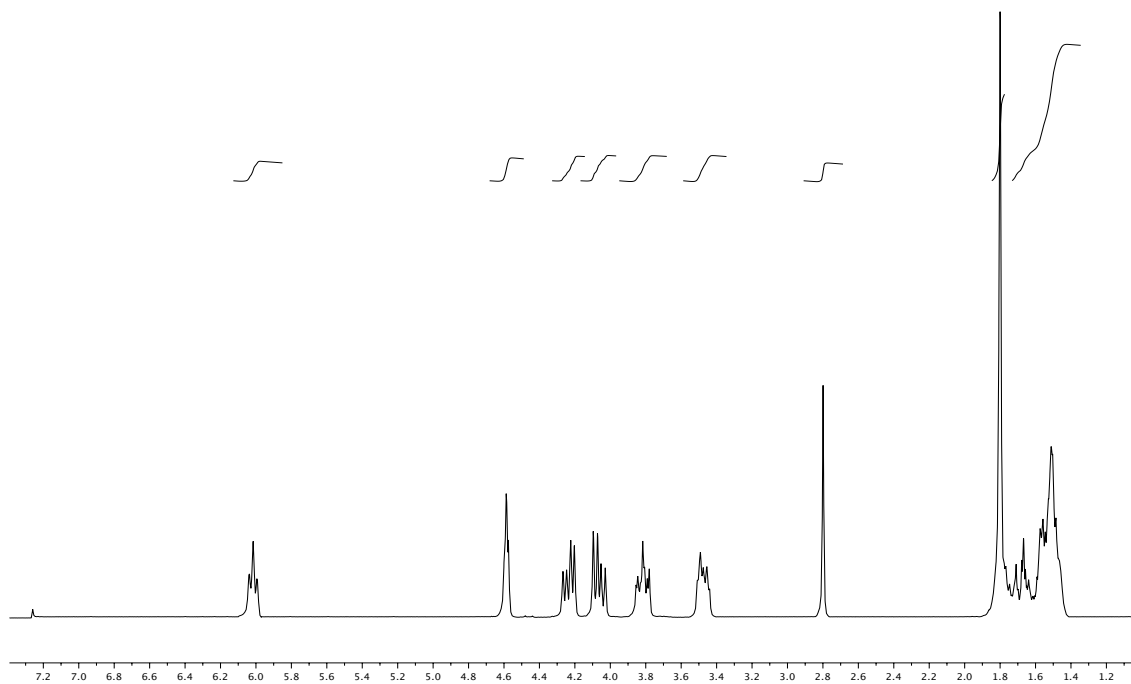
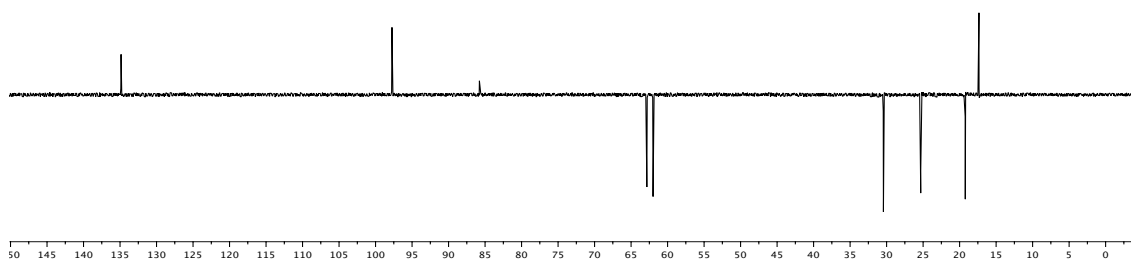
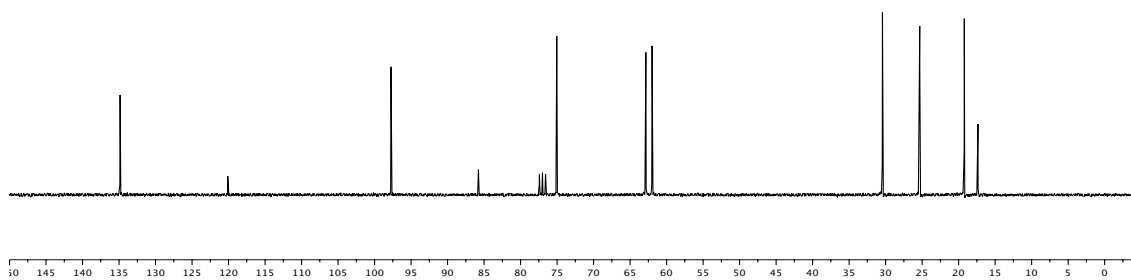
<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz)	2H <sub>2</sub>	2H <sub>3</sub>	2H <sub>4</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>8</sub>	H <sub>10</sub>	H <sub>11</sub>	H <sub>12</sub>	H <sub>13</sub>	H <sub>14</sub>	2H <sub>15</sub>	2Me-C <sub>1</sub>	Me-C <sub>5</sub>	Me-C <sub>9</sub>	Me-C <sub>13</sub>	OTHP	Si-R
11,12-Dideshidro retinol (35)	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	1.99 t, 2H <i>J</i> = 6.1	6.23 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.08 d, 1H <i>J</i> = 16.1	5.50 s, 1H	-	-	-	5.98 t, 1H <i>J</i> = 6.3	4.23 t, 2H <i>J</i> = 6.3	0.99 s, 6H	1.87 s, 3H	1.67 s, 3H	2.03 s, 3H	-	-
Tetrahidro-2 <i>H</i> -piranil 11,12-dideshidro retinil éter (36)	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	1.98 t, 2H <i>J</i> = 6.3	6.22 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.07 d, 1H <i>J</i> = 16.1	5.49 s, 1H	-	-	-	5.94 t, 1H <i>J</i> = 6.3	4.11, dd, 1H <i>J</i> = 6.3, 13.0 4.28, dd, 1H <i>J</i> = 6.3, 13.0	0.98 s, 6H	1.87 s, 3H	1.66 s, 3H	2.03 s, 3H	1.5-1.6, m, 6H 3.4-3.5, m, 1H 3.8-3.9, m, 1H 4.62, t, 1H, <i>J</i> = 3.7	-
Tetrahidro-2 <i>H</i> -piranil 11,12-dideshidro-13- desmetilretinil éter (36')	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.7 m, 2H	2.04 t, 2H <i>J</i> = 6.3	6.28 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.13 d, 1H <i>J</i> = 16.1	5.55 s, 1H	-	-	5.99 d, 1H <i>J</i> = 15.8	6.22 dt, 1H <i>J</i> = 15.8, 6.7	4.09, dd, 1H <i>J</i> = 6.7, 14.0 4.28, dd, 1H <i>J</i> = 6.7, 14.0	1.04 s, 6H	1.72 s, 3H	2.08 s, 3H	-	1.5-1.7, m, 6H 3.5-3.6, m, 1H 3.9-4.0, m, 1H 4.69, t, 1H, <i>J</i> = 3.5	-
11- <i>cis</i> -11- Trietoxisililretinol (37a)	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	1.9-2.1 m, 2H	6.08 d, 1H <i>J</i> = 16.0	6.01 d, 1H <i>J</i> = 16.0	6.09 s, 1H	-	6.61 s, 1H	-	5.78 t, 1H <i>J</i> = 6.3	4.2-4.3 m, 2H	1.01 s, 6H	1.69 s, 6H	1.74 s, 3H	1.69 s, 6H	-	1.1-1.3, m, 9H 3.7-3.9, m, 6H
11- <i>cis</i> -11- Bencildimetilsililretinol (37d)	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.00 t, 2H <i>J</i> = 6.2	6.08 d, 1H <i>J</i> = 16.2	5.90 d, 1H <i>J</i> = 16.2	6.00 s, 1H	-	6.28 s, 1H	-	5.63 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.29 t, 2H <i>J</i> = 6.7	0.99 s, 6H	1.43 s, 3H	1.70 s, 3H	1.70 s, 3H	-	0.35, s, 6H 2.30, s, 2H 7.0-7.1, m, 3H 7.1-7.3, m, 2H
11- <i>cis</i> -11- Bencildimetilsilil-12- deuteroretinol (12-D-37d)	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.02 t, 2H <i>J</i> = 6.2	6.08 d, 1H <i>J</i> = 16.2	6.00 d, 1H <i>J</i> = 16.2	6.02 s, 1H	-	-	-	5.68 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.23 t, 2H <i>J</i> = 6.7	1.03 s, 6H	1.62 s, 3H	1.72 s, 3H	1.72 s, 3H	-	0.05, s, 6H 2.16, s, 2H 6.9-7.1, m, 3H 7.2-7.3, m, 2H
11- <i>cis</i> -11- Diisopropilsililretinol (37e)	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.00 t, 2H <i>J</i> = 6.2	6.06 d, 1H <i>J</i> = 16.1	5.98 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.06 s, 1H	-	6.39 s, 1H	-	5.70 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.24 t, 2H <i>J</i> = 6.7	0.9-1.1 m, 6H	1.66 s, 3H	1.72 s, 3H	1.69 s, 3H	-	0.9-1.1, m, 14H 3.61, s, 1H
11- <i>cis</i> -11- Fenildimetilsililretinol (37g)	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.02 t, 2H <i>J</i> = 6.4	6.09 d, 1H <i>J</i> = 16.2	5.88 d, 1H <i>J</i> = 16.2	6.02 s, 1H	-	6.21 s, 1H	-	5.68 t, 1H <i>J</i> = 6.2	4.23 t, 2H <i>J</i> = 6.2	1.03 s, 6H	1.45 s, 3H	1.65 s, 3H	1.63 s, 3H	-	0.14, s, 6H 7.2-7.3, m, 3H 7.4-7.5, m, 2H
11- <i>cis</i> -12- Bencildimetilsililretinol (38d)	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.01 t, 2H <i>J</i> = 6.4	6.18 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.15 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.01 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.87 d, 1H <i>J</i> = 16.1	-	-	5.13 t, 1H <i>J</i> = 6.6	4.10 t, 2H <i>J</i> = 6.7	1.00 s, 6H	1.61 s, 3H	1.92 s, 3H	1.69 s, 3H	-	0.14, s, 6H 2.27, s, 2H 6.9-7.1, m, 3H 7.1-7.2, m, 2H
11,12-Dideshidro retinil-bencildimetilsilil éter (45d)	1.1-1.2 m, 2H	1.3-1.4 m, 2H	1.90 t, 2H <i>J</i> = 6.2	6.14 d, 1H <i>J</i> = 15.8	5.98 d, 1H <i>J</i> = 15.8	5.41 s, 1H	-	-	-	5.78 t, 1H <i>J</i> = 6.7	4.10 d, 2H <i>J</i> = 6.7	0.90 s, 6H	1.58 s, 3H	1.94 s, 3H	1.71 s, 3H	-	0.00, s, 6H 2.09, s, 2H 6.8-7.0, m, 3H 7.1-7.2, m, 2H

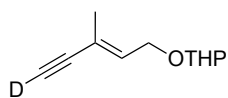
<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz)	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>	C <sub>11</sub>	C <sub>12</sub>	C <sub>13</sub>	C <sub>14</sub>	C <sub>15</sub>	2Me-C <sub>1</sub>	Me-C <sub>5</sub>	Me-C <sub>9</sub>	Me-C <sub>13</sub>	OTHP	Si-R
11,12-Dideshidro retinol ( <b>35</b> )	34.2 C	39.5 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	33.0 CH <sub>2</sub>	130.1 C	137.4 C	129.5 CH	135.4 CH	147.5 C	108.3 CH	86.9 C	98.3 C	121.6 C	134.3 CH	59.3 CH <sub>2</sub>	28.9 2CH <sub>3</sub>	21.7 CH <sub>3</sub>	15.1 CH <sub>3</sub>	17.7 CH <sub>3</sub>	-	-
Tetrahidro-2 <i>H</i> -piranil 11,12-dideshidro retinil éter ( <b>36</b> )	34.3 C	39.7 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	33.1 CH <sub>2</sub>	130.0 C	137.5 C	129.5 CH	135.5 CH	147.2 C	108.7 CH	86.8 C	98.7 C	122.0 C	132.3 CH	63.4 CH <sub>2</sub>	28.9 2CH <sub>3</sub>	21.8 CH <sub>3</sub>	15.1 CH <sub>3</sub>	17.9 CH <sub>3</sub>	19.5, CH <sub>2</sub> 25.4, CH <sub>2</sub> 30.6, CH <sub>2</sub> 62.4 CH <sub>2</sub> 97.9, CH	-
Tetrahidro-2 <i>H</i> -piranil 11,12-dideshidro-13- desmetilretinil éter ( <b>36'</b> )	34.2 C	39.6 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	33.2 CH <sub>2</sub>	130.1 C	137.4 C	129.6 CH	135.4 CH	147.5 C	108.5 CH	89.1 C	94.4 C	112.1 CH	138.2 CH	66.8 CH <sub>2</sub>	28.9 2CH <sub>3</sub>	21.7 CH <sub>3</sub>	15.2 CH <sub>3</sub>	-	19.4, CH <sub>2</sub> 25.4, CH <sub>2</sub> 30.6, CH <sub>2</sub> 62.2 CH <sub>2</sub> 97.9, CH	-
11- <i>cis</i> -11- Trietoxisililretinol ( <b>37a</b> )	29.7 C	32.8 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	39.4 CH <sub>2</sub>	125.9 C	128.6 C	125.9 CH	120.8 CH	126.2 C	138.7 CH	125.0 C	145.3 CH	137.3 C	125.9 CH	62.1 CH <sub>2</sub>	28.7, CH <sub>3</sub> 28.9, CH <sub>3</sub>	23.2 CH <sub>3</sub>	21.5 CH <sub>3</sub>	24.9 CH <sub>3</sub>	-	18.1, 3CH <sub>3</sub> 85.5, 3CH <sub>2</sub>
11- <i>cis</i> -11- Bencildimetilsililretinol ( <b>37d</b> )	34.1 C	39.6 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	32.9 CH <sub>2</sub>	129.0 C	138.4 C	130.9 CH	124.2 CH	137.7 C	137.4 CH	140.2 C	142.4 CH	140.7 C	131.9 CH	59.4 CH <sub>2</sub>	28.9 2CH <sub>3</sub>	15.3 CH <sub>3</sub>	13.4 CH <sub>3</sub>	21.6 CH <sub>3</sub>	-	-3.1, 2CH <sub>3</sub> ; 25.5, CH <sub>2</sub> 125.0, CH; 128.3, 2CH 128.5, 2CH; 134.0, C
11- <i>cis</i> -11- Bencildimetilsilil-12- deuteroretinol ( <b>12-D-37d</b> )	34.5 C	40.0 CH <sub>2</sub>	19.7 CH <sub>2</sub>	33.4 CH <sub>2</sub>	129.1 C	138.4 C	131.0 CH	124.3 CH	138.1 C	137.6 CH	140.3 C	-	140.7 C	132.0 CH	59.8 CH <sub>2</sub>	29.3 2CH <sub>3</sub>	15.6 CH <sub>3</sub>	14.1 CH <sub>3</sub>	22.5 CH <sub>3</sub>	-	-3.2, 2CH <sub>3</sub> ; 25.6, CH <sub>2</sub> 125.2, CH; 128.4, 2CH 128.6, 2CH; 134.2, C
11- <i>cis</i> -11- Diisopropilsililretinol ( <b>37e</b> )	34.4 C	39.8 CH <sub>2</sub>	19.5 CH <sub>2</sub>	33.2 CH <sub>2</sub>	133.8 C	138.0 C	131.8 CH	125.1 CH	136.9 C	137.7 CH	128.9 C	144.7 CH	138.3 C	131.8 CH	59.7 CH <sub>2</sub>	29.1 2CH <sub>3</sub>	15.5 CH <sub>3</sub>	14.0 CH <sub>3</sub>	21.9 CH <sub>3</sub>	-	11.2, 2CH 18.9, 4CH <sub>3</sub>
11- <i>cis</i> -11- Fenildimetilsililretinol ( <b>37g</b> )	34.4 C	39.9 CH <sub>2</sub>	19.8 CH <sub>2</sub>	32.9 CH <sub>2</sub>	129.0 C	137.9 C	130.9 CH	124.2 CH	137.7 C	137.3 CH	128.6 C	142.1 CH	140.2 C	131.9 CH	59.7 CH <sub>2</sub>	28.9 2CH <sub>3</sub>	15.2 CH <sub>3</sub>	13.9 CH <sub>3</sub>	21.9 CH <sub>3</sub>	-	-3.3, 2CH <sub>3</sub> 127.6, 2CH; 128.9, CH 134.0, 2CH; 138.4, C
11- <i>cis</i> -12- Bencildimetilsililretinol ( <b>38d</b> )	34.3 C	39.6 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	33.1 CH <sub>2</sub>	129.3 C	137.8 C	127.4 CH	128.3 CH	137.5 C	137.9 CH	137.6 CH	146.9 C	139.7 C	123.2 CH	59.6 CH <sub>2</sub>	29.0 2CH <sub>3</sub>	18.3 CH <sub>3</sub>	12.3 CH <sub>3</sub>	21.8 CH <sub>3</sub>	-	-1.3, 2CH <sub>3</sub> ; 26.8, CH <sub>2</sub> 124.1, CH; 128.1, 2CH 128.4, 2CH; 145.6, C
11,12-Dideshidro retinil-bencildimetilsilil éter ( <b>45d</b> )	34.5 C	40.0 CH <sub>2</sub>	19.7 CH <sub>2</sub>	33.4 CH <sub>2</sub>	129.1 C	138.4 C	131.0 CH	124.3 CH	138.1 C	137.6 CH	140.3 C	143.8 C	140.7 C	132.0 CH	59.8 CH <sub>2</sub>	29.3 2CH <sub>3</sub>	15.6 CH <sub>3</sub>	14.1 CH <sub>3</sub>	22.5 CH <sub>3</sub>	-	-3.2, 2CH <sub>3</sub> ; 25.6, CH <sub>2</sub> 125.2, CH; 128.4, 2CH 128.6, 2CH; 134.2, C

<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz)	2H <sub>2</sub>	2H <sub>3</sub>	2H <sub>4</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>8</sub>	H <sub>10</sub>	H <sub>11</sub>	H <sub>12</sub>	H <sub>13</sub>	H <sub>14</sub>	2H <sub>15</sub>	2Me-C <sub>1</sub>	Me-C <sub>5</sub>	Me-C <sub>9</sub>	Me-C <sub>13</sub>	OTHP	Si-R
Tetrahidro-2 <i>H</i> -piranil 11- <i>cis</i> -11-(diisopropilhidroxisilil)retinil éter ( <b>42b</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.7 m, 2H	2.00 t, 2H <i>J</i> = 6.4	6.06 d, 1H <i>J</i> = 16.1	5.98 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.06 s, 1H	-	6.40 s, 1H	-	5.69 t, 1H <i>J</i> = 6.6	4.11, dd, 1H <i>J</i> = 6.6, 12.9 4.33, dd, 1H <i>J</i> = 6.6, 12.9	0.9-1.1 m, 6H	1.66 s, 3H	1.72 s, 3H	1.70 s, 3H	1.5-1.7, m, 6H 3.4-3.6, m, 1H 3.8-3.9, m, 1H 4.54, t, 1H, <i>J</i> = 3.4	0.9-1.1 m, 14H
Tetrahidro-2 <i>H</i> -piranil 11- <i>cis</i> -11-diisopropilsililretinil éter ( <b>42e</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.7 m, 2H	2.00 t, 2H <i>J</i> = 6.2	6.06 d, 1H <i>J</i> = 16.1	5.99 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.06 s, 1H	-	6.40 s, 1H	-	5.69 t, 1H <i>J</i> = 6.6	4.11, dd, 1H <i>J</i> = 6.6, 12.9 4.33, dd, 1H <i>J</i> = 6.6, 12.9	0.9-1.1 m, 6H	1.66 s, 3H	1.72 s, 3H	1.70 s, 3H	1.5-1.7, m, 6H 3.4-3.6, m, 1H 3.8-3.9, m, 1H 4.54, t, 1H, <i>J</i> = 3.7	0.9-1.1 m, 14H 3.61, s, 1H
Tetrahidro-2 <i>H</i> -piranil 11- <i>cis</i> -11-fenildimetilsililretinil éter ( <b>42g</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.7 m, 2H	2.00 t, 2H <i>J</i> = 6.4	6.04 d, 1H <i>J</i> = 16.3	5.94 d, 1H <i>J</i> = 16.3	6.03 s, 1H	-	6.31 s, 1H	-	5.65 t, 1H <i>J</i> = 6.6	4.09, dd, 1H <i>J</i> = 6.6, 12.9 4.23, dd, 1H <i>J</i> = 6.6, 12.9	1.01 s, 6H	1.52 s, 3H	1.72 s, 3H	1.63 s, 3H	1.5-1.7, m, 6H 3.4-3.6, m, 1H 3.8-3.9, m, 1H 4.62, t, 1H, <i>J</i> = 4.6	0.36, s, 6H 7.3-7.4 m, 3H 7.5-7.6 m, 2H
Tetrahidro-2 <i>H</i> -piranil 11- <i>cis</i> -11-fenildimetilsilil-13-desmetilretinil éter ( <b>42'g</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.7 m, 2H	2.00 t, 2H <i>J</i> = 6.4	6.11 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.05 d, 1H <i>J</i> = 16.1	5.92 s, 1H	-	6.40 d, 1H <i>J</i> = 11.1	6.36 t, 1H <i>J</i> = 11.1	5.87 dt, 1H <i>J</i> = 11.1, 6.6	4.07, dd, 1H <i>J</i> = 6.6, 12.3 4.31, dd, 1H <i>J</i> = 6.6, 12.3	1.04 s, 6H	1.72 s, 3H	2.20 s, 3H	-	1.5-1.7, m, 6H 3.4-3.6, m, 1H 3.8-3.9, m, 1H 4.66, t, 1H, <i>J</i> = 3.4	0.39, s, 6H 7.3-7.4 m, 3H 7.5-7.6 m, 2H
11- <i>cis</i> -11-Deuteroretinol ( <b>11-D-3</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.7 m, 2H	2.01 t, 2H <i>J</i> = 6.3	6.19 d, 1H <i>J</i> = 16.2	6.08 d, 1H <i>J</i> = 16.2	6.53 s, 1H	-	5.87 s, 1H	-	5.72 t, 1H <i>J</i> = 6.9	4.29 t, 2H <i>J</i> = 6.9	1.02 s, 6H	1.71 s, 3H	1.93 s, 3H	1.89 s, 3H	-	-
11- <i>cis</i> -12-Deuteroretinol ( <b>12-D-3</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.7 m, 2H	2.01 t, 2H <i>J</i> = 6.3	6.19 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.10 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.54 d, 1H <i>J</i> = 12.1	6.35 d, 1H <i>J</i> = 12.1	-	-	5.72 t, 1H <i>J</i> = 6.8	4.30 t, 2H <i>J</i> = 6.8	1.02 s, 6H	1.71 s, 3H	1.94 s, 3H	1.90 s, 3H	-	-
11- <i>cis</i> -11,12-Dideuteroretinol ( <b>11,12-D<sub>2</sub>-3</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.7 m, 2H	2.01 t, 2H <i>J</i> = 6.3	6.19 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.11 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.53 s, 1H	-	-	-	5.71 t, 1H <i>J</i> = 6.8	4.29 t, 2H <i>J</i> = 6.8	1.02 s, 6H	1.70 s, 3H	1.93 s, 3H	1.89 s, 3H	-	-
11- <i>cis</i> -11-Deuteroretinal ( <b>11-D-1</b> )	1.3-1.4 m, 2H	1.4-1.5 m, 2H	1.9-2.0 m, 2H	6.33 d, 1H <i>J</i> = 16.0	6.14 d, 1H <i>J</i> = 16.0	6.52 s, 1H	-	5.92 s, 1H	-	6.08 d, 1H <i>J</i> = 8.1	10.08 d, 1H <i>J</i> = 8.1	1.02 s, 6H	1.71 s, 3H	1.98 s, 3H	2.35 s, 3H	-	-
11- <i>cis</i> -12-Deuteroretinal ( <b>12-D-1</b> )	1.3-1.4 m, 2H	1.4-1.5 m, 2H	1.9-2.0 m, 2H	6.27 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.07 d, 1H <i>J</i> = 16.1	6.47 d, 1H <i>J</i> = 12.4	6.62 d, 1H <i>J</i> = 12.4	-	-	6.01 d, 1H <i>J</i> = 8.1	10.02 d, 1H <i>J</i> = 8.1	0.96 s, 6H	1.65 s, 3H	1.92 s, 3H	2.29 s, 3H	-	-
11- <i>cis</i> -11,12-Dideuteroretinal ( <b>11,12-D<sub>2</sub>-1</b> )	1.4-1.5 m, 2H	1.5-1.6 m, 2H	2.0-2.1 m, 2H	6.33 d, 1H <i>J</i> = 16.0	6.14 d, 1H <i>J</i> = 16.0	6.52 s, 1H	-	-	-	6.08 d, 1H <i>J</i> = 8.1	10.08 d, 1H <i>J</i> = 8.1	1.02 s, 6H	1.71 s, 3H	1.98 s, 3H	2.35 s, 3H	-	-

<sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz)	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>	C <sub>11</sub>	C <sub>12</sub>	C <sub>13</sub>	C <sub>14</sub>	C <sub>15</sub>	2Me-C <sub>1</sub>	Me-C <sub>5</sub>	Me-C <sub>9</sub>	Me-C <sub>13</sub>	OTHP	Si-R
Tetrahidro-2 <i>H</i> -piranil 11- <i>cis</i> -11-(diisopropilhidroxisilil)retinil éter ( <b>42b</b> )	34.4 C	39.8 CH <sub>2</sub>	19.5 CH <sub>2</sub>	33.2 CH <sub>2</sub>	133.8 C	138.0 C	131.8 CH	125.1 CH	136.9 C	137.7 CH	128.9 C	144.7 CH	138.3 C	131.8 CH	59.7 CH <sub>2</sub>	29.1 2CH <sub>3</sub>	14.0 CH <sub>3</sub>	21.9 CH <sub>3</sub>	15.5 CH <sub>3</sub>	19.9, CH <sub>2</sub> 25.5, CH <sub>2</sub> 30.7, CH <sub>2</sub> 63.7 CH <sub>2</sub> 98.0, CH	11.2, 2CH 18.9, 4CH <sub>3</sub>
Tetrahidro-2 <i>H</i> -piranil 11- <i>cis</i> -11-(diisopropilsilil)retinil éter ( <b>42e</b> )	34.4 C	39.8 CH <sub>2</sub>	19.5 CH <sub>2</sub>	33.2 CH <sub>2</sub>	133.8 C	138.0 C	131.8 CH	125.1 CH	136.9 C	137.7 CH	128.9 C	144.7 CH	138.3 C	131.8 CH	59.7 CH <sub>2</sub>	29.1 2CH <sub>3</sub>	14.0 CH <sub>3</sub>	21.9 CH <sub>3</sub>	15.5 CH <sub>3</sub>	19.9, CH <sub>2</sub> 25.5, CH <sub>2</sub> 30.7, CH <sub>2</sub> 63.7 CH <sub>2</sub> 98.0, CH	11.2, 2CH 18.9, 4CH <sub>3</sub>
Tetrahidro-2 <i>H</i> -piranil 11- <i>cis</i> -11-fenildimetilsililretinil éter ( <b>42g</b> )	34.2 C	39.6 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	33.0 CH <sub>2</sub>	128.6 C	138.1 C	129.7 CH	124.5 CH	137.8 C	137.4 CH	127.7 C	142.5 CH	139.7 C	130.7 CH	62.3 CH <sub>2</sub>	28.9 2CH <sub>3</sub>	13.6 CH <sub>3</sub>	15.4 CH <sub>3</sub>	21.7 CH <sub>3</sub>	19.5, CH <sub>2</sub> 25.5, CH <sub>2</sub> 30.7, CH <sub>2</sub> 63.7 CH <sub>2</sub> 98.0, CH	-3.1, 2CH <sub>3</sub> 127.6, 2CH 128.9, CH 134.0, 2CH 138.7, C
Tetrahidro-2 <i>H</i> -piranil 11- <i>cis</i> -11-fenildimetilsilil-13-desmetilretinil éter ( <b>42'g</b> )	34.3 C	39.8 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	33.0 CH <sub>2</sub>	135.5 C	141.9 C	130.5 CH	125.2 CH	137.8 C	137.4 CH	128.8 C	138.2 CH	128.9 CH	131.3 CH	62.2 CH <sub>2</sub>	29.0 2CH <sub>3</sub>	13.8 CH <sub>3</sub>	21.7 CH <sub>3</sub>	-	19.5, CH <sub>2</sub> 25.6, CH <sub>2</sub> 30.6, CH <sub>2</sub> 67.2 CH <sub>2</sub> 98.0, CH	-3.1, 2CH <sub>3</sub> 127.7, 2CH 129.3, CH 134.0, 2CH 137.9, C
11- <i>cis</i> -11-Deuteroretinol ( <b>11-D-3</b> )	34.2 C	39.4 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	32.9 CH <sub>2</sub>	129.1 C	137.7 C	127.0 CH	137.9 CH	137.2 C	125.2 CH	-	132.3 CH	136.4 C	130.0 CH	59.5 CH <sub>2</sub>	28.8 2CH <sub>3</sub>	21.8 CH <sub>3</sub>	12.1 CH <sub>3</sub>	17.1 CH <sub>3</sub>	-	-
11- <i>cis</i> -12-Deuteroretinol ( <b>12-D-3</b> )	34.3 C	39.6 CH <sub>2</sub>	19.3 CH <sub>2</sub>	33.0 CH <sub>2</sub>	129.2 C	137.3 C	127.1 CH	138.0 CH	137.9 C	126.3 CH	125.3 CH	-	136.5 C	132.4 CH	59.5 CH <sub>2</sub>	29.0 2CH <sub>3</sub>	21.8 CH <sub>3</sub>	12.2 CH <sub>3</sub>	17.2 CH <sub>3</sub>	-	-
11- <i>cis</i> -11,12-Dideuteroretinol ( <b>11,12-D<sub>2</sub>-3</b> )	34.2 C	39.4 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	32.9 CH <sub>2</sub>	129.1 C	137.7 C	127.0 CH	137.9 CH	137.2 C	126.1 CH	-	-	136.3 C	130.0 CH	59.4 CH <sub>2</sub>	28.8 2CH <sub>3</sub>	21.7 CH <sub>3</sub>	12.1 CH <sub>3</sub>	17.1 CH <sub>3</sub>	-	-
11- <i>cis</i> -11-Deuteroretinal ( <b>11-D-1</b> )	34.3 C	39.5 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	33.0 CH <sub>2</sub>	130.2 C	137.6 C	131.5 CH	137.4 CH	141.7 C	125.7 CH	-	130.1 CH	155.9 C	129.7 CH	191.2 CHO	29.0 2CH <sub>3</sub>	21.8 CH <sub>3</sub>	12.4 CH <sub>3</sub>	18.0 CH <sub>3</sub>	-	-
11- <i>cis</i> -12-Deuteroretinal ( <b>12-D-2</b> )	34.3 C	39.5 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	33.0 CH <sub>2</sub>	130.2 C	137.6 C	131.5 CH	137.4 CH	141.7 C	125.7 CH	129.7 CH	-	155.9 C	129.7 CH	191.2 CHO	29.0 2CH <sub>3</sub>	21.8 CH <sub>3</sub>	12.4 CH <sub>3</sub>	18.0 CH <sub>3</sub>	-	-
11- <i>cis</i> -11,12-Dideuteroretinal ( <b>11,12-D<sub>2</sub>-2</b> )	34.3 C	39.5 CH <sub>2</sub>	19.2 CH <sub>2</sub>	33.0 CH <sub>2</sub>	130.2 C	137.6 C	131.5 CH	137.4 CH	141.7 C	125.7 CH	-	-	155.9 C	129.7 CH	191.2 CHO	29.0 2CH <sub>3</sub>	21.8 CH <sub>3</sub>	12.4 CH <sub>3</sub>	18.0 CH <sub>3</sub>	-	-

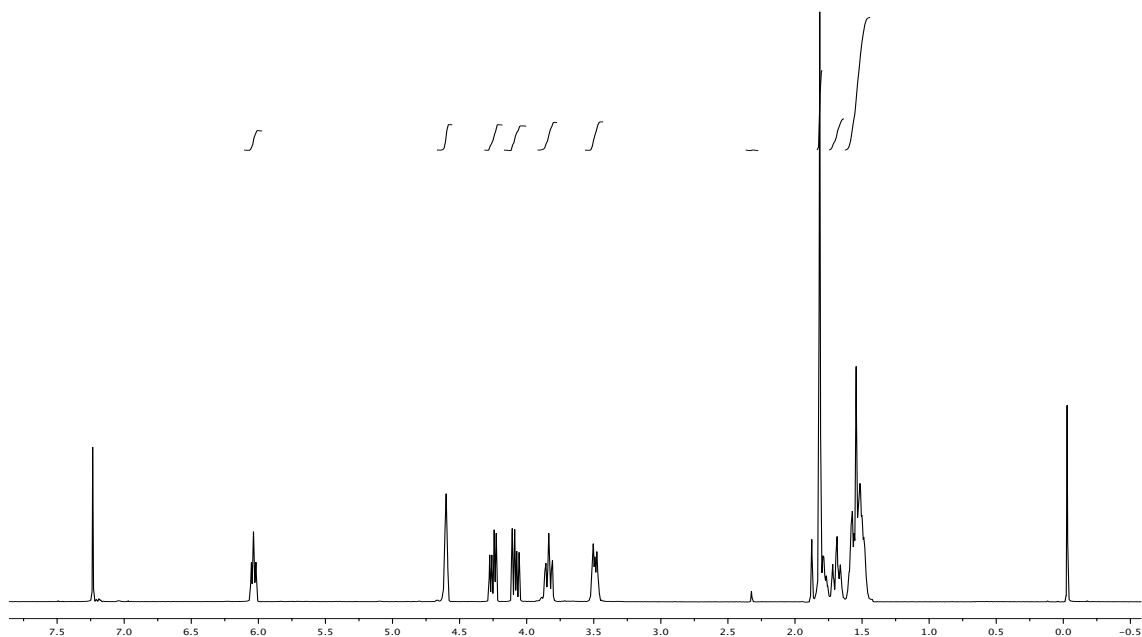
## **4. ESPECTROS**

**23** $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

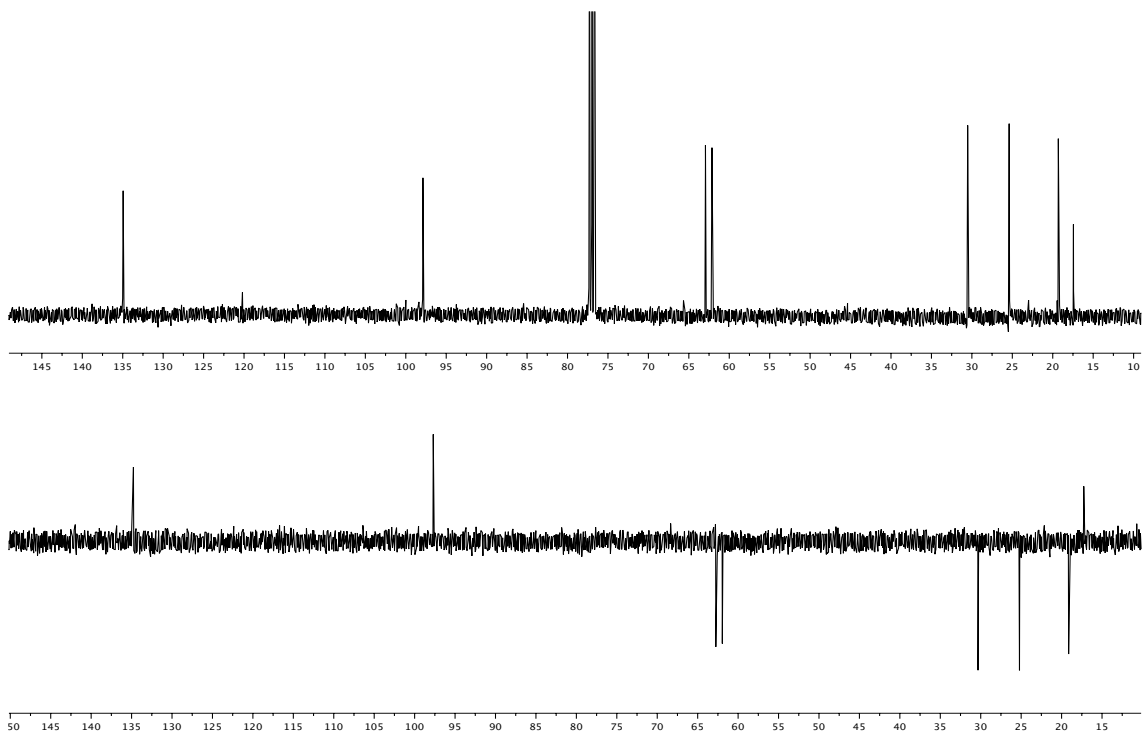


**5-D-23**

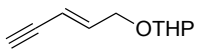
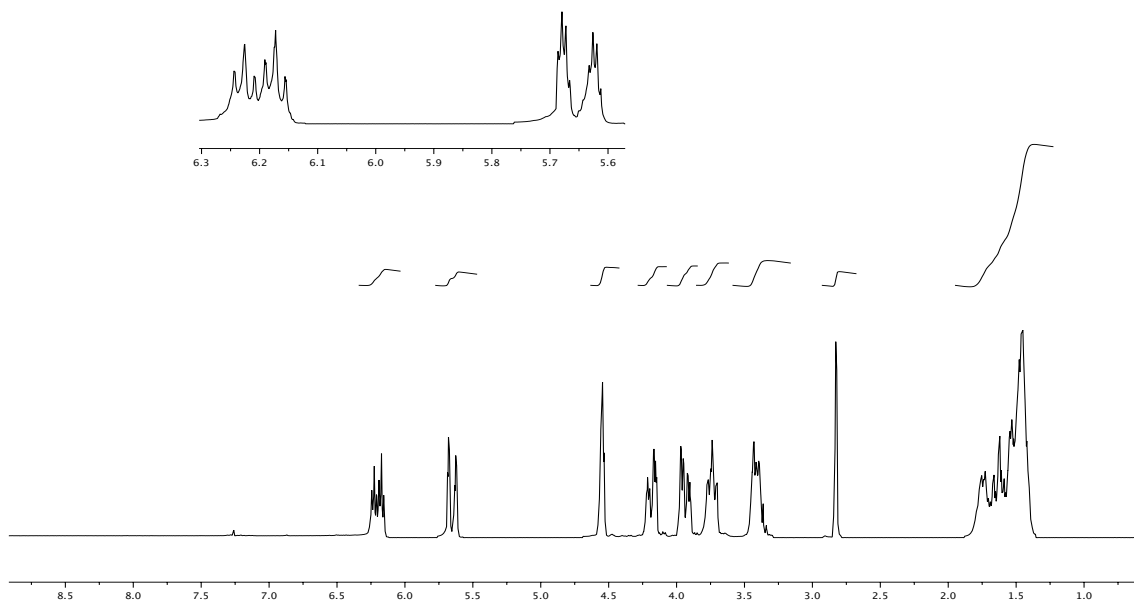
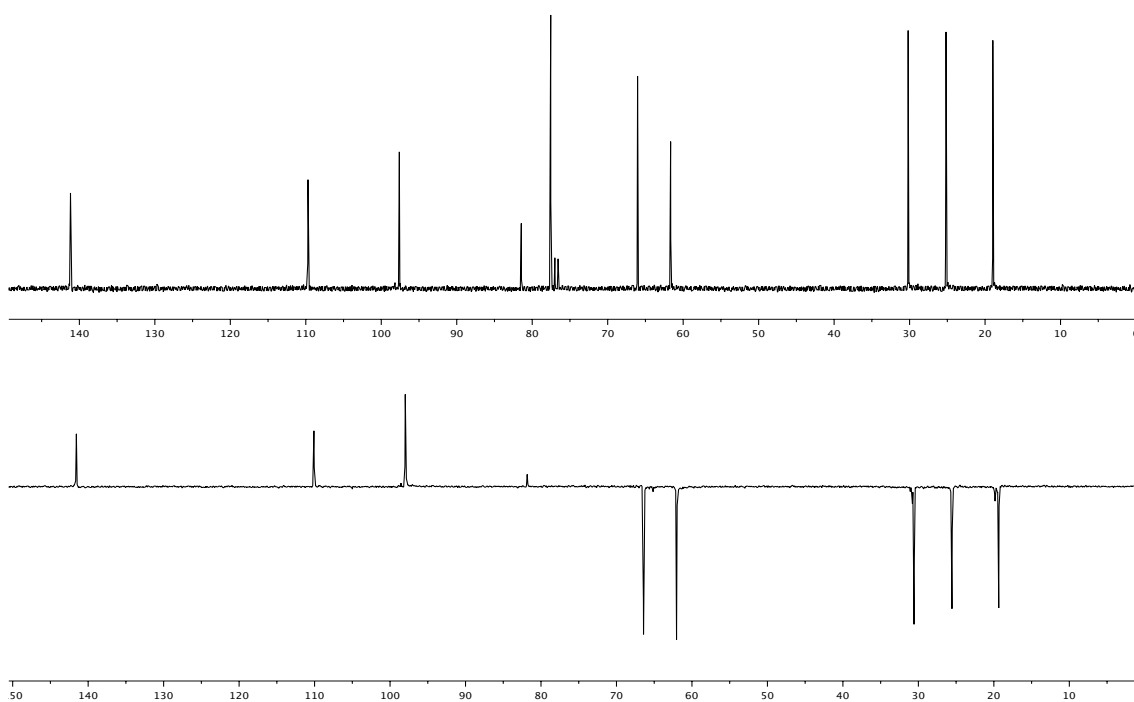
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

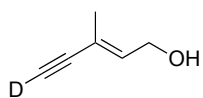


$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



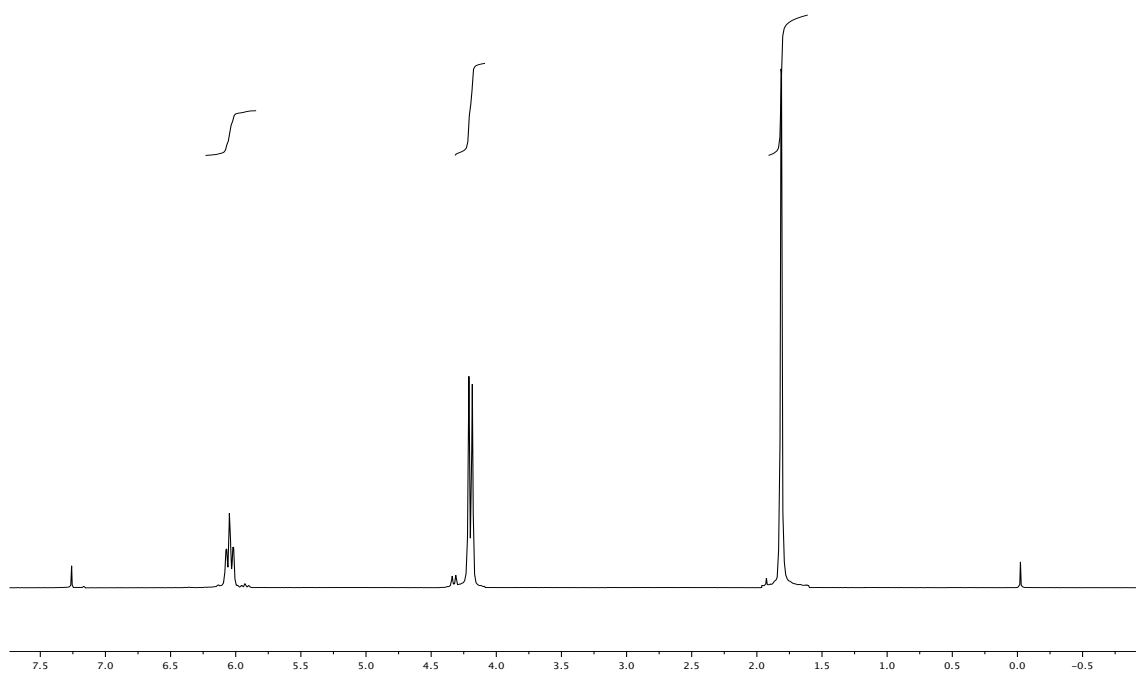


**23'** $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

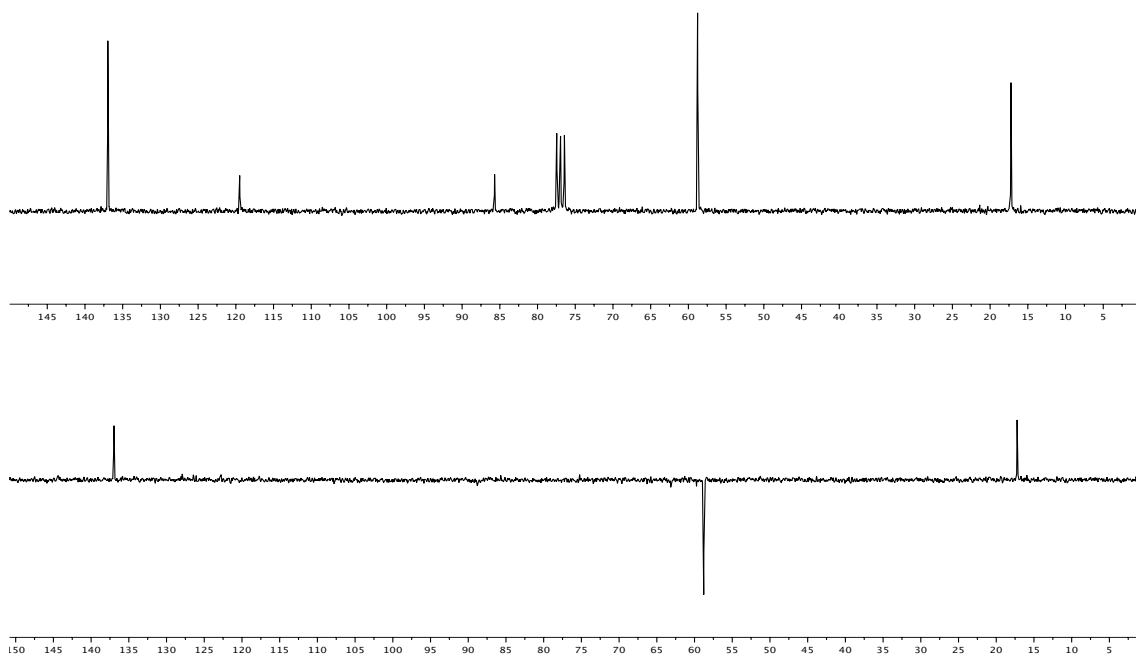


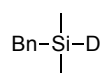
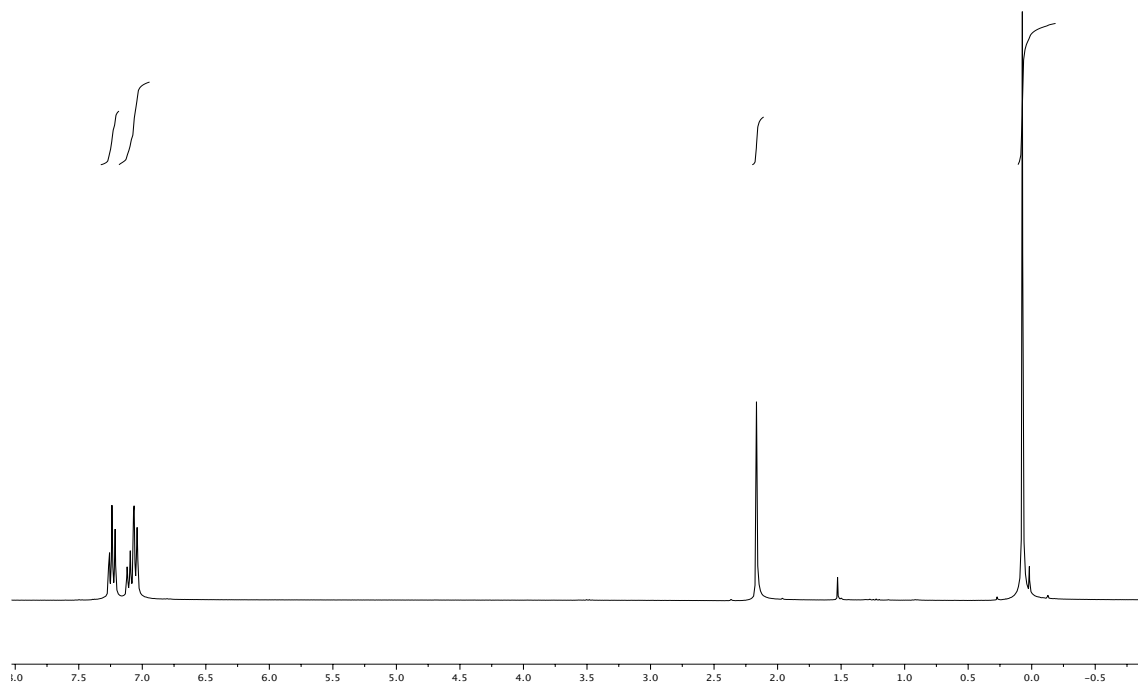
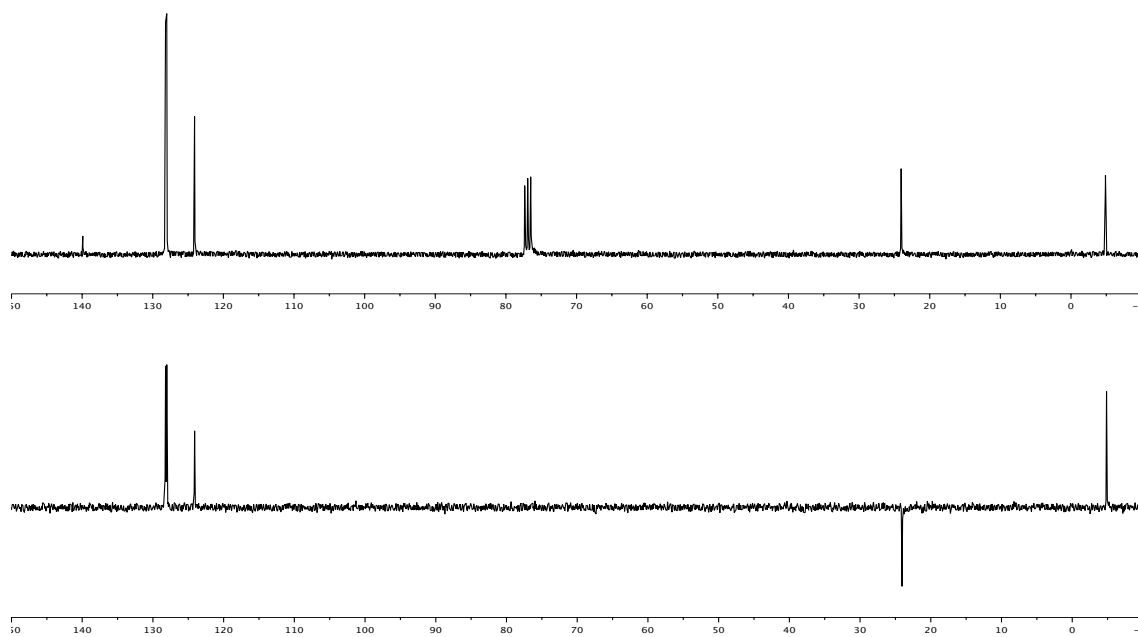
**5-D-26**

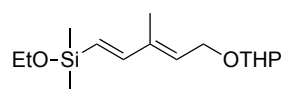
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

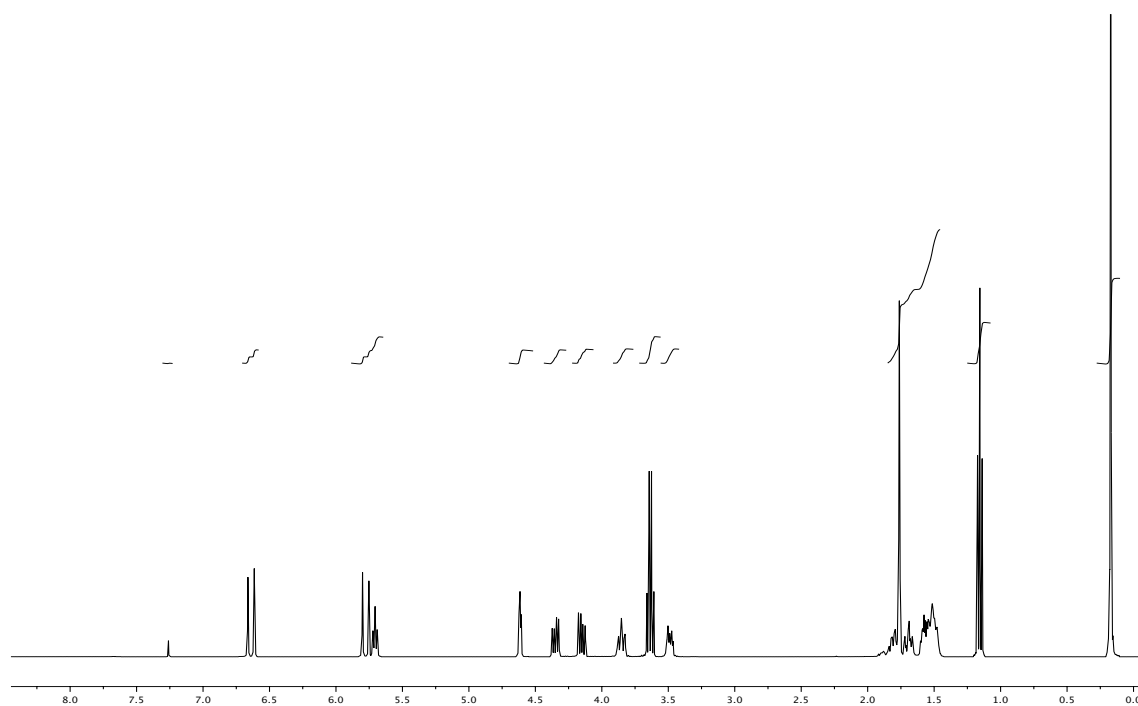


**49** $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

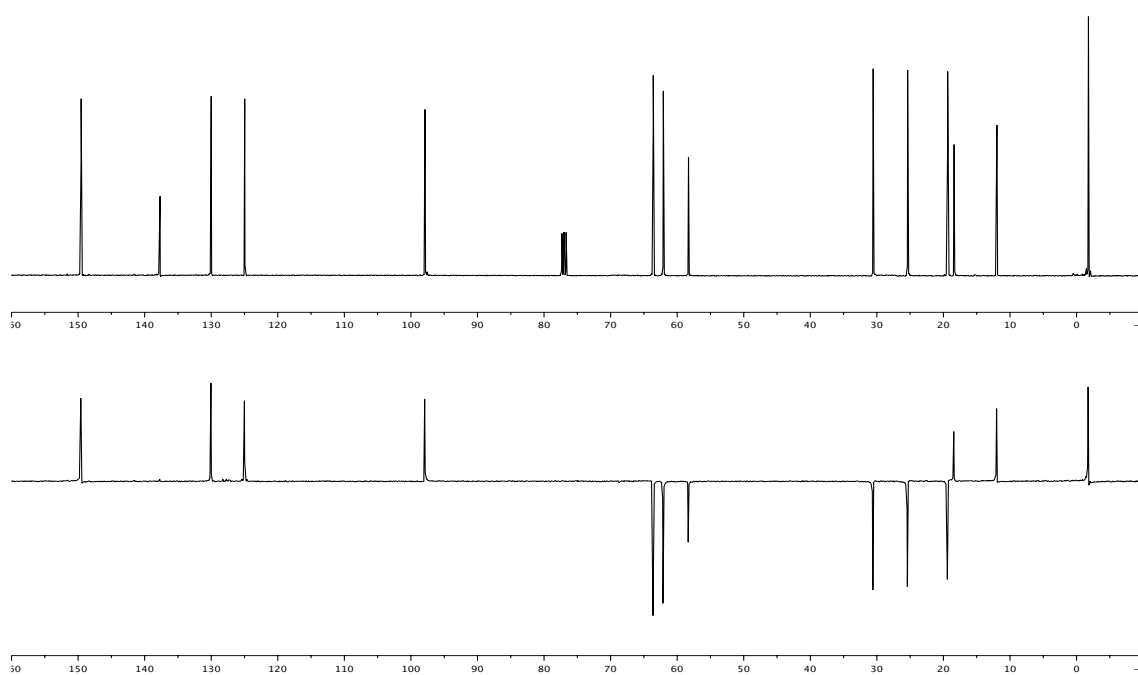


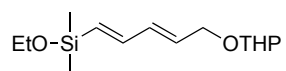
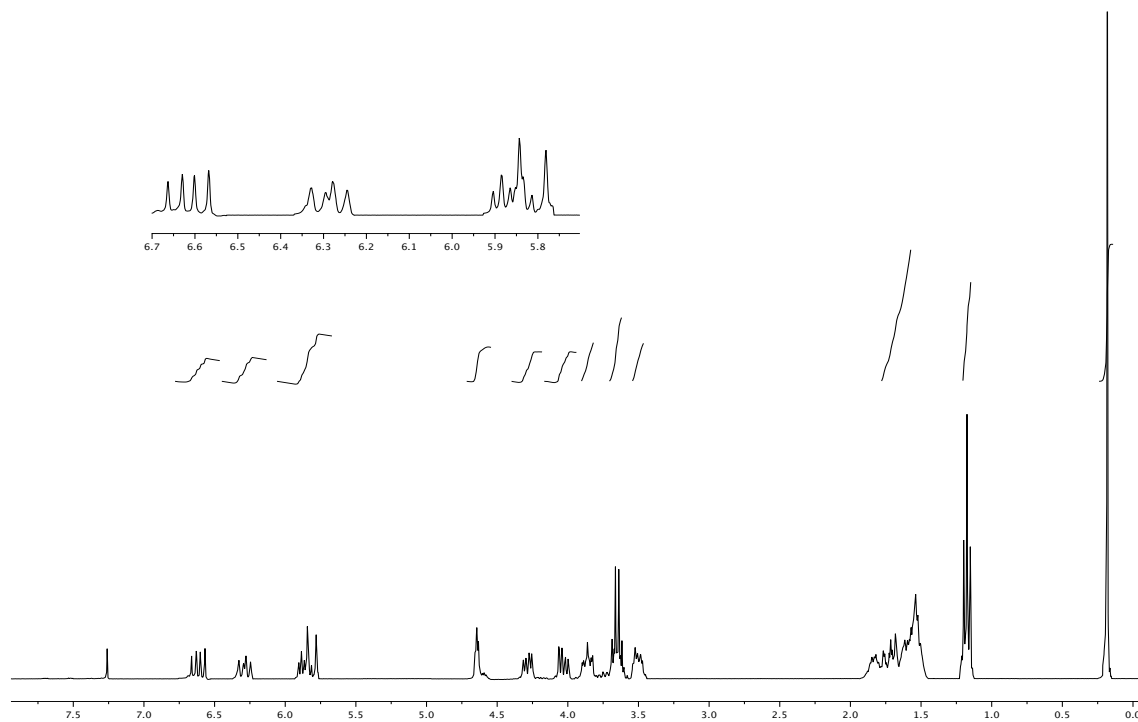
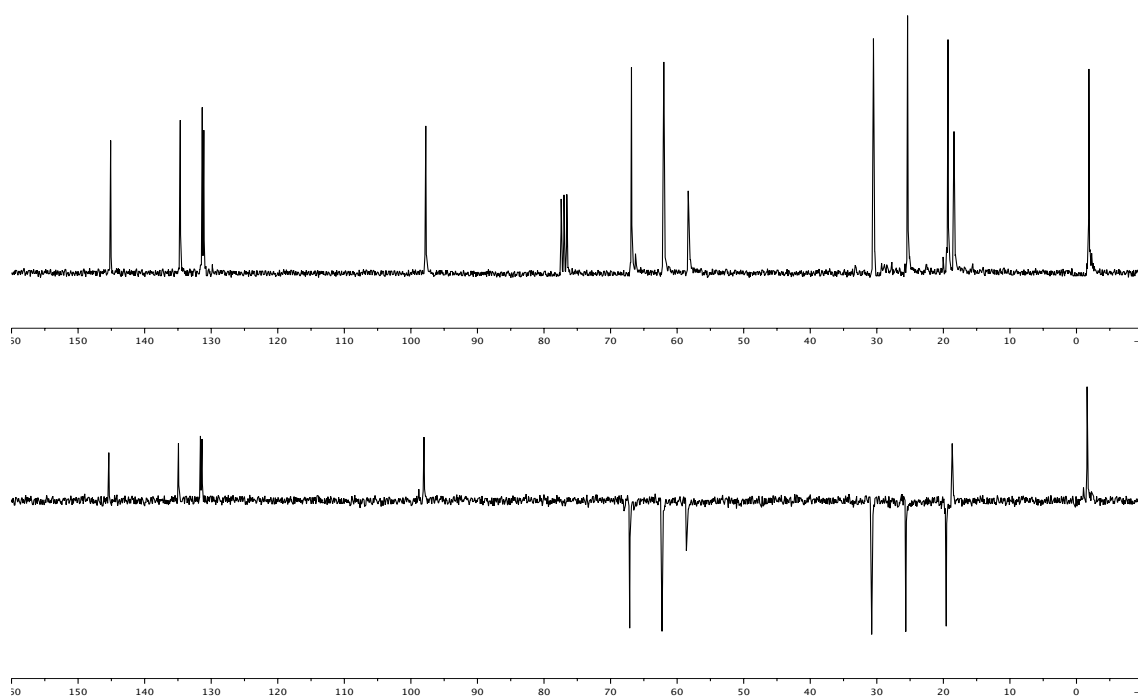
**16a**

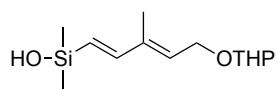
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

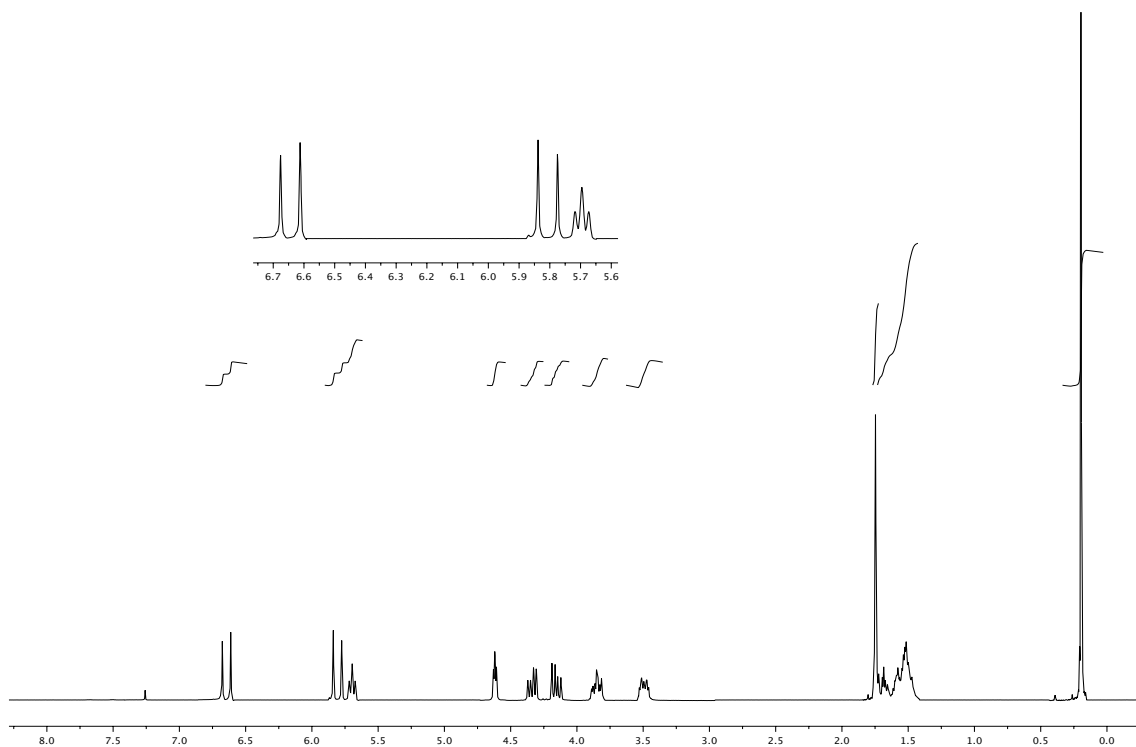


**16'a** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

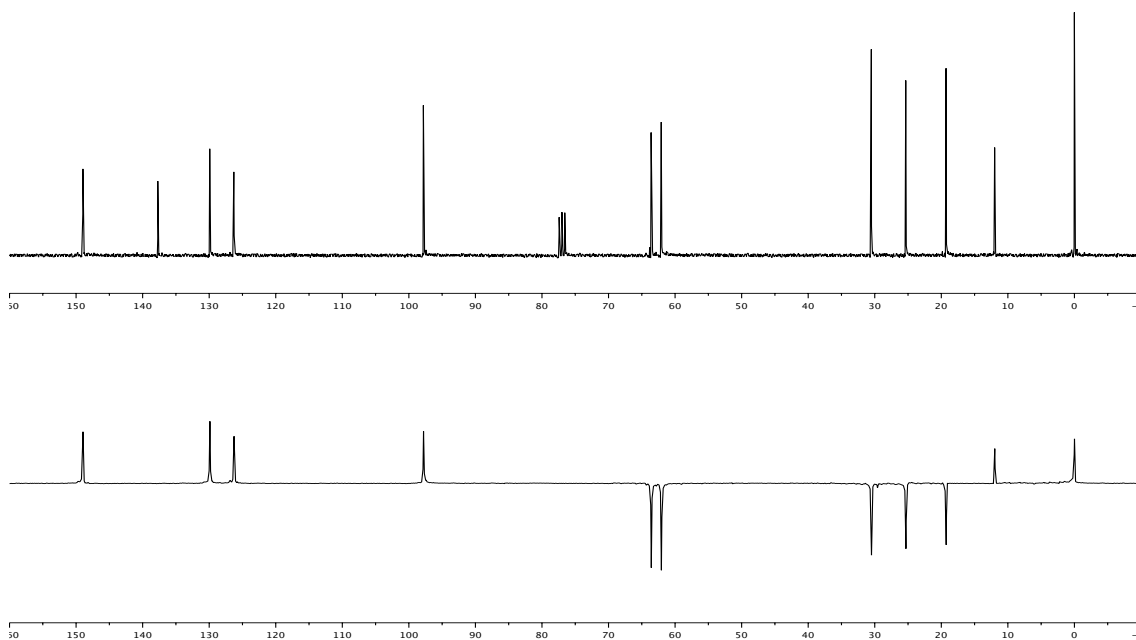


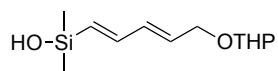
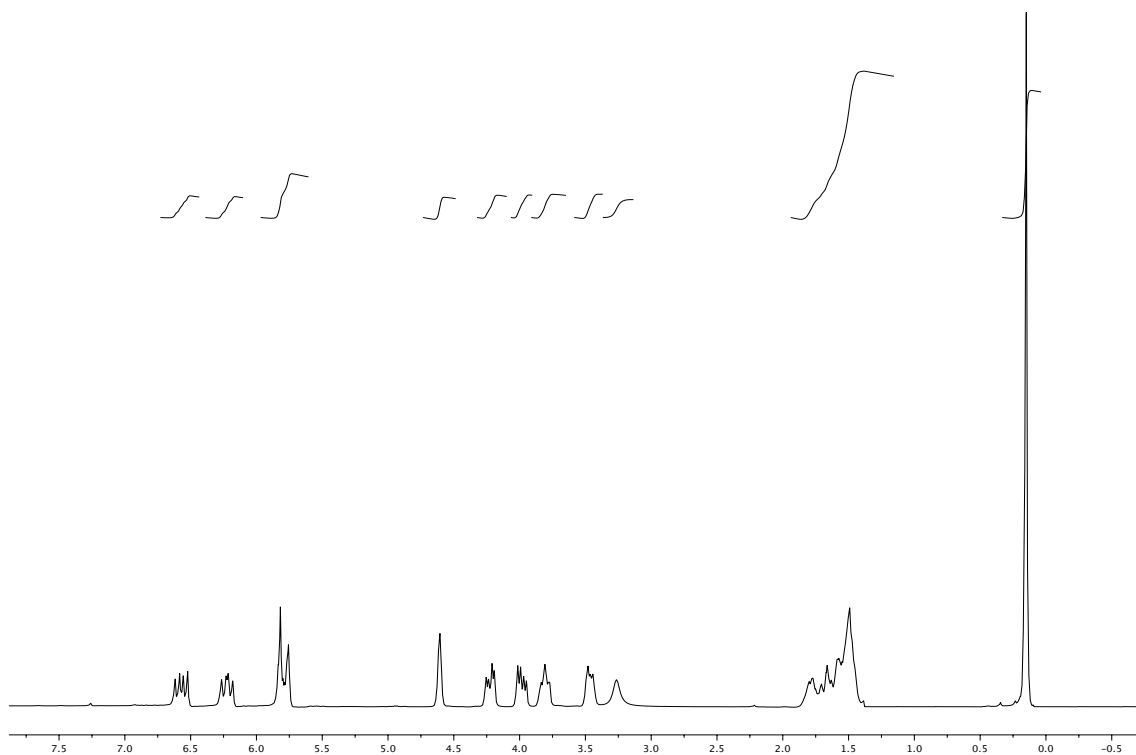
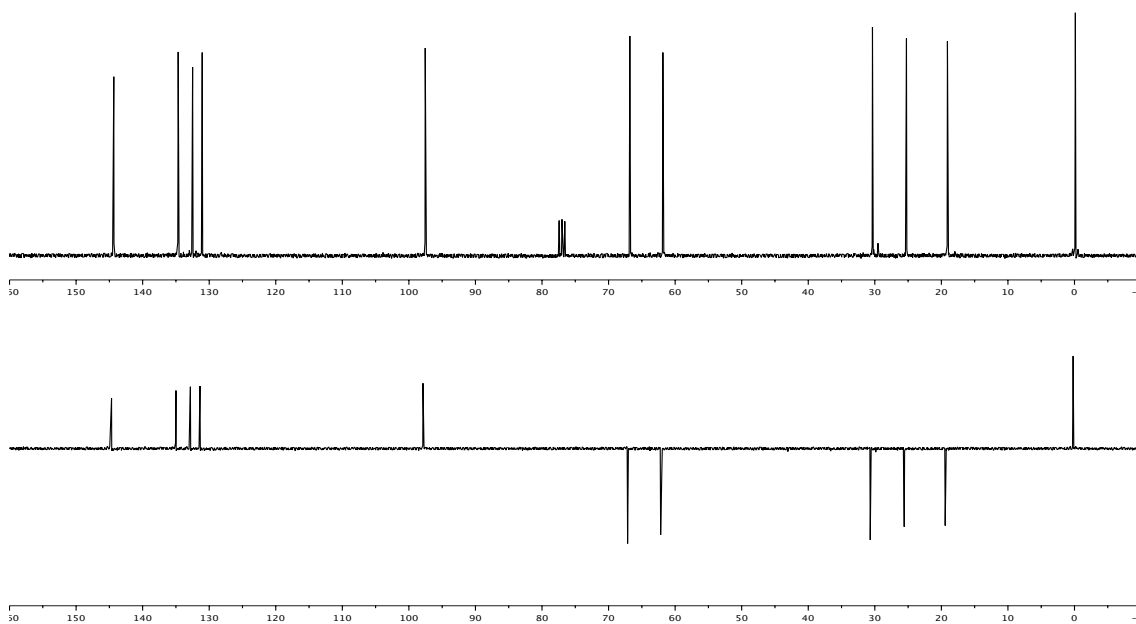
**16b**

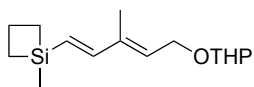
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

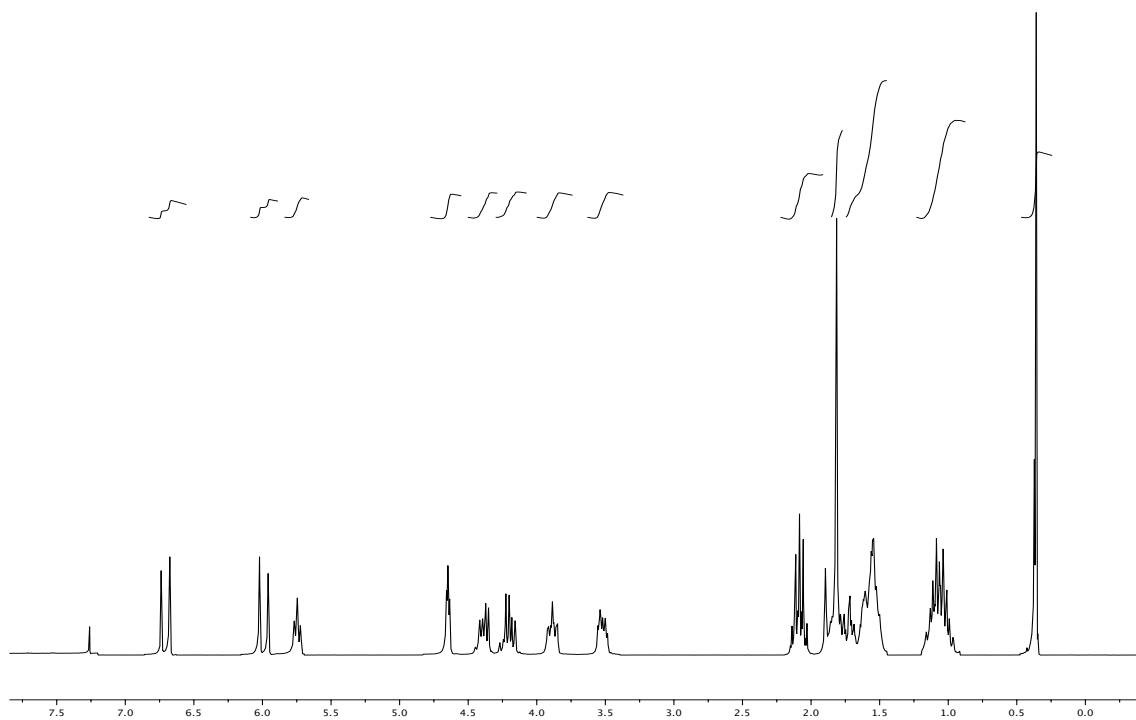


**16'b** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

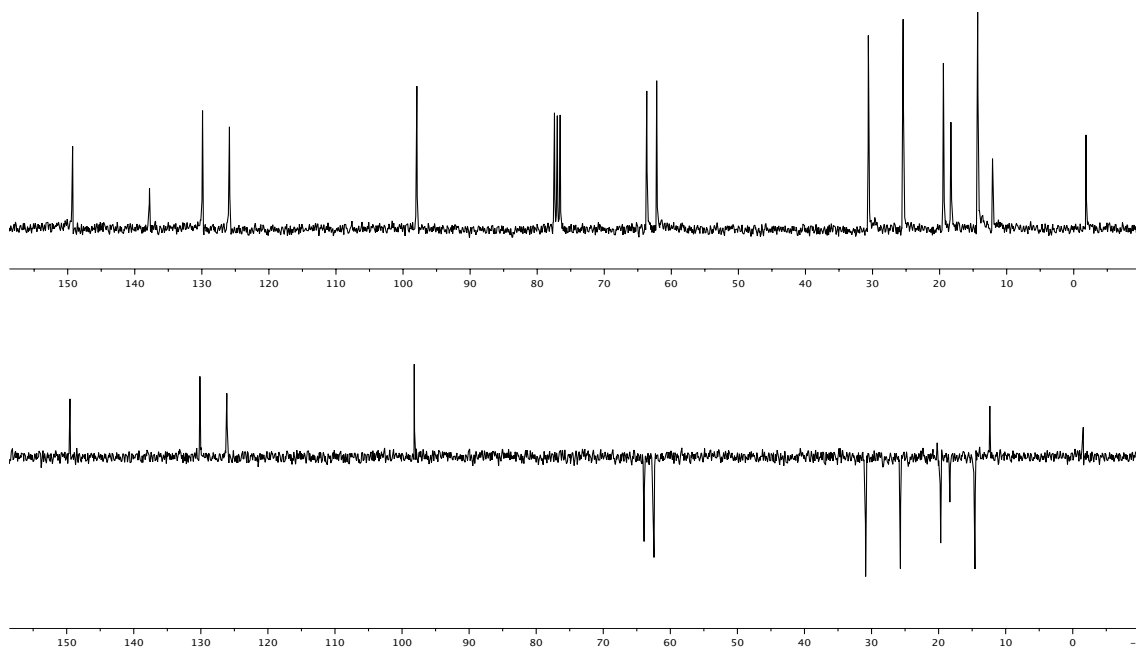


**16c**

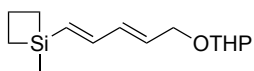
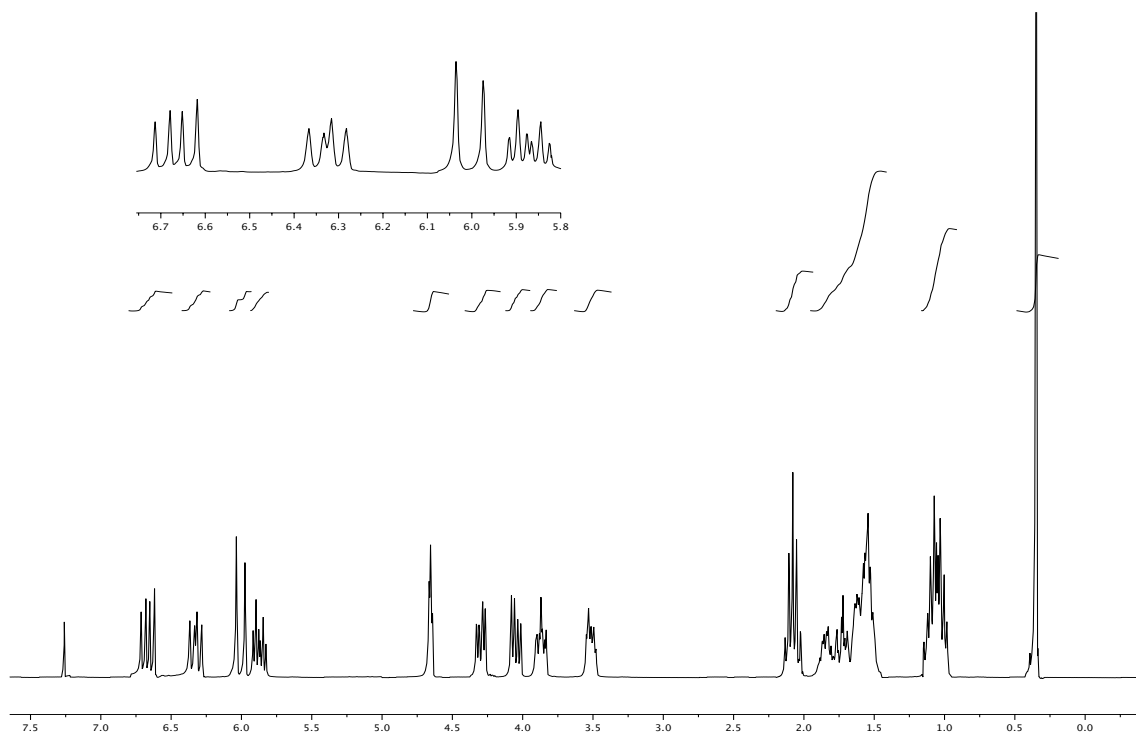
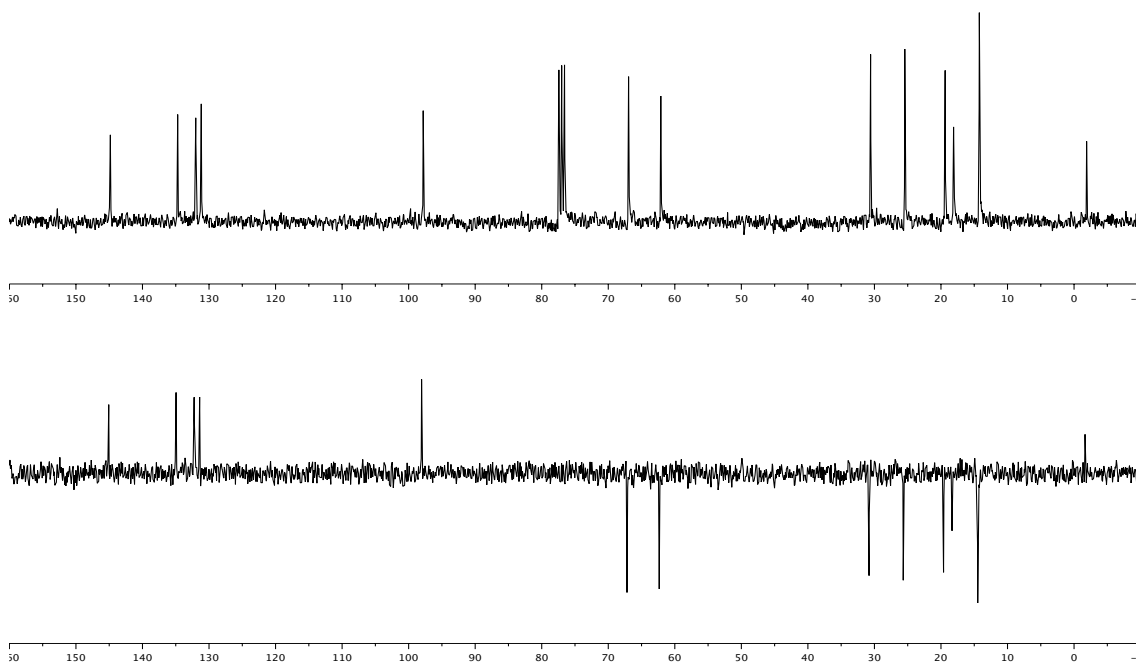
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

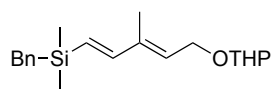


$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



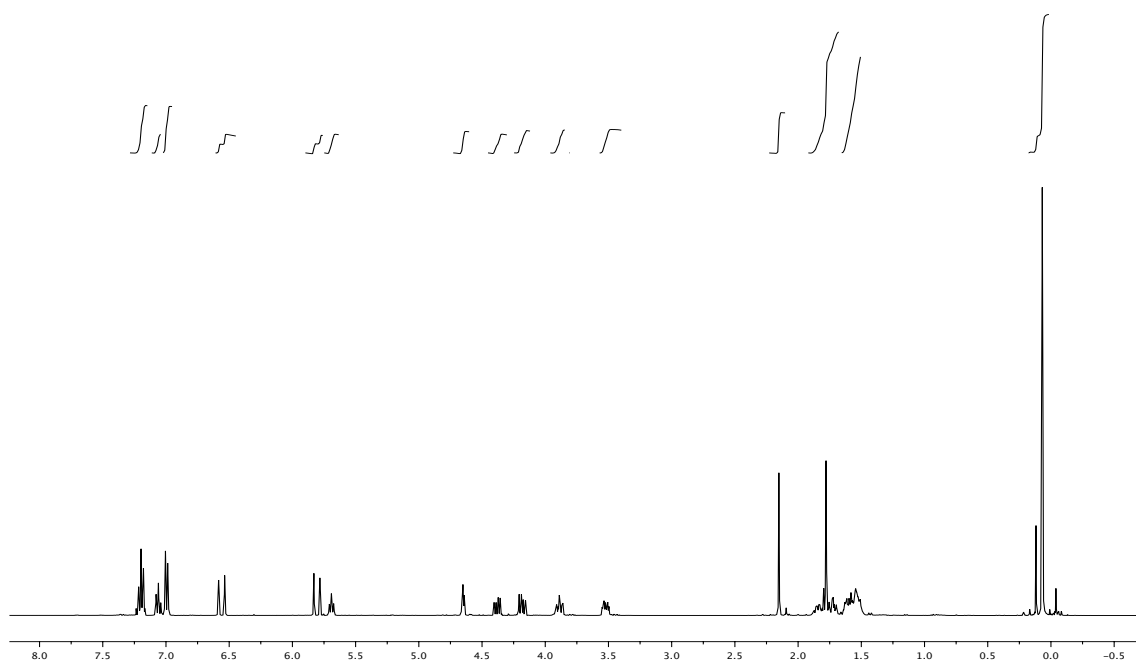


**16'c** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

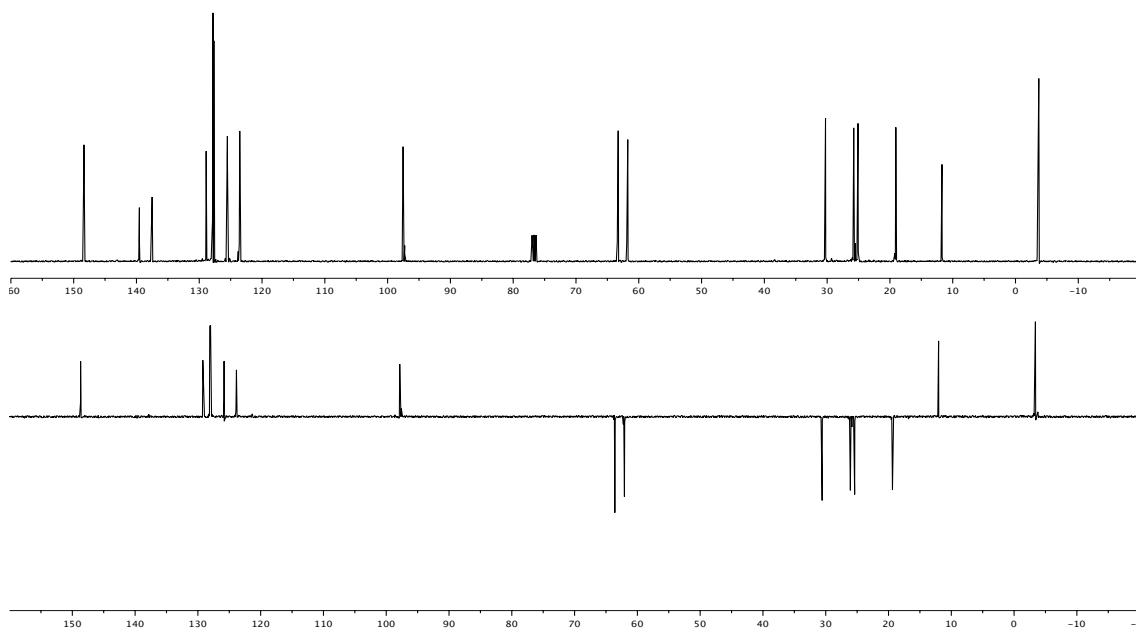


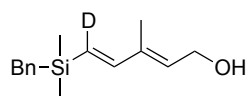
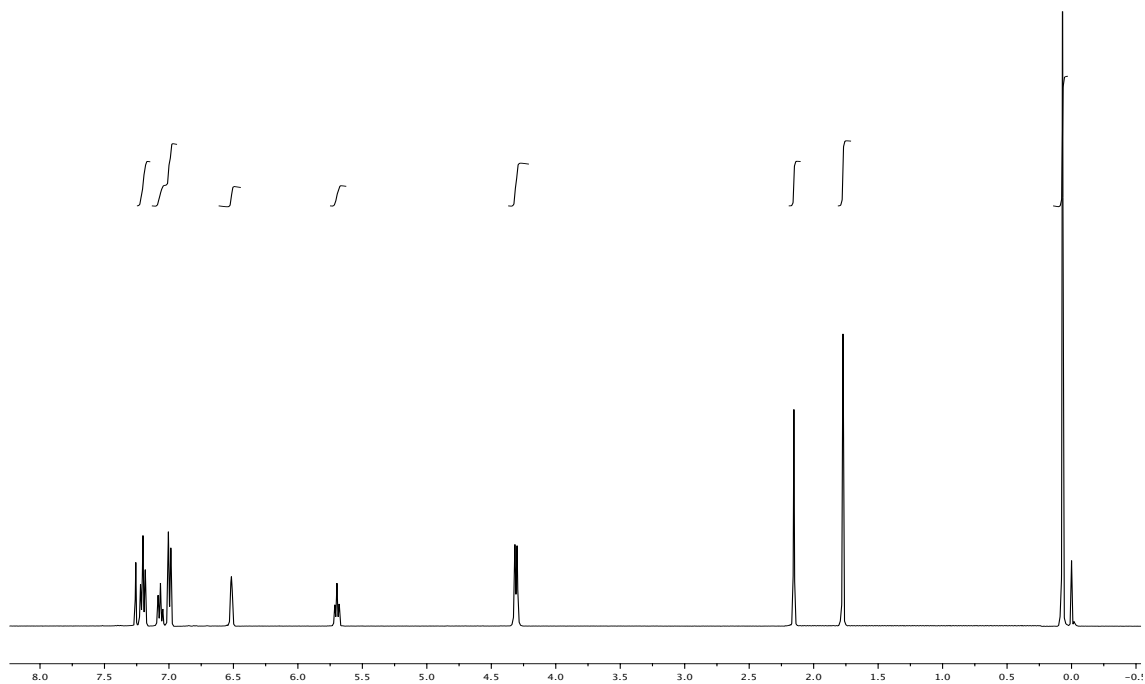
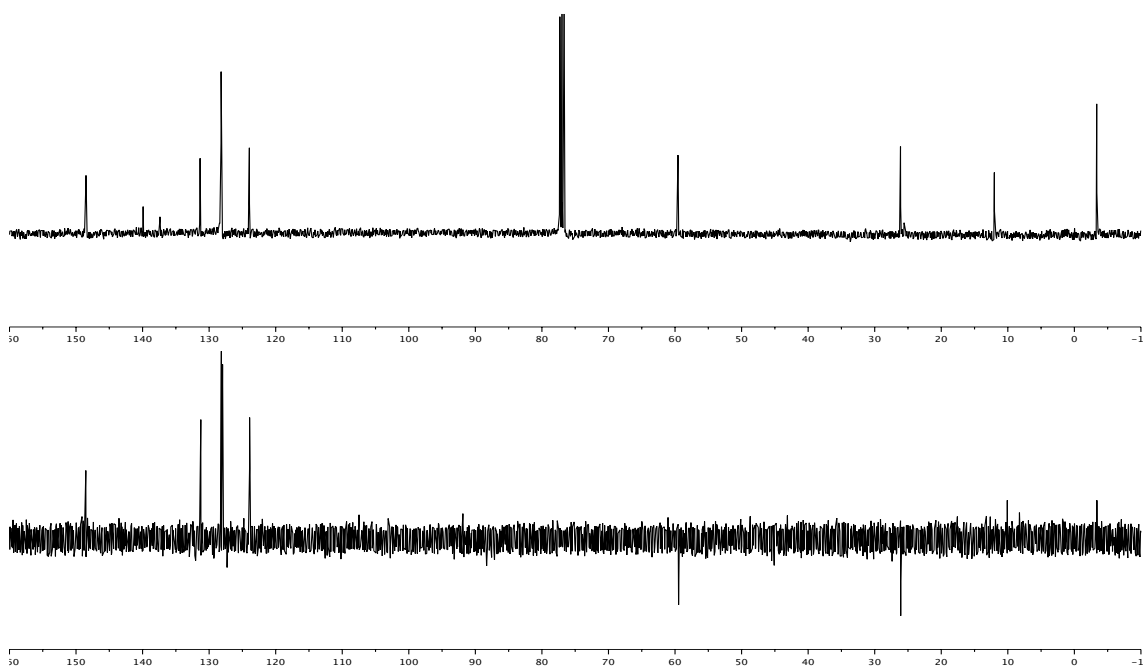
**16d**

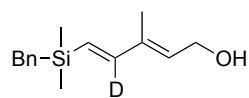
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

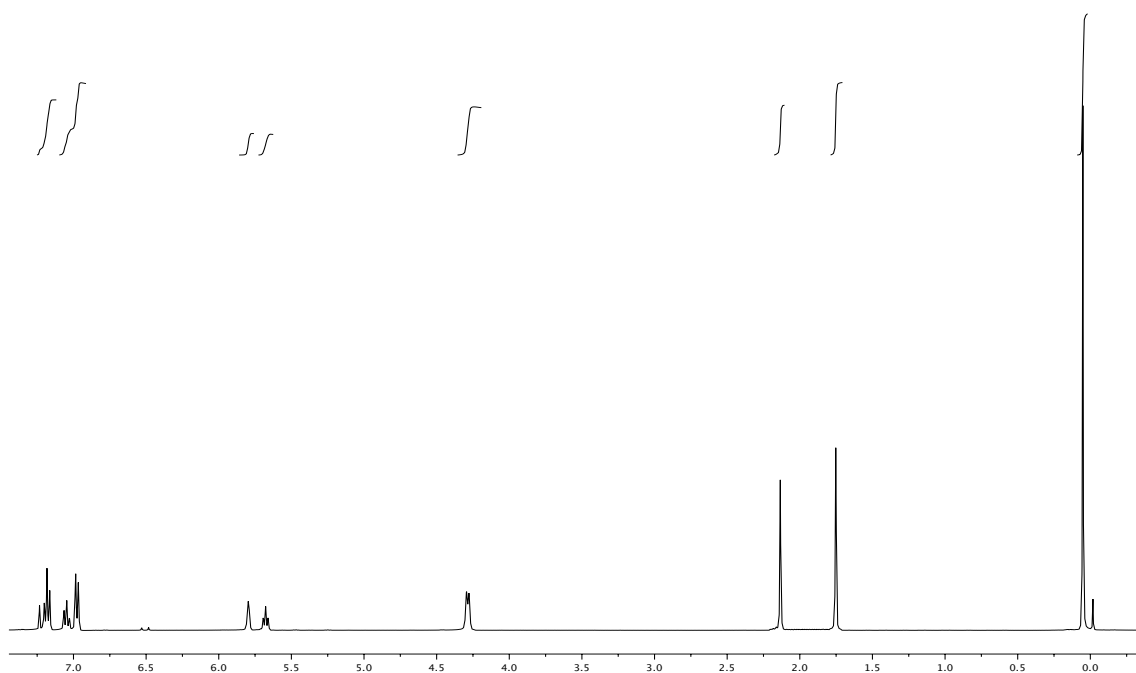


**5-D-15d** $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

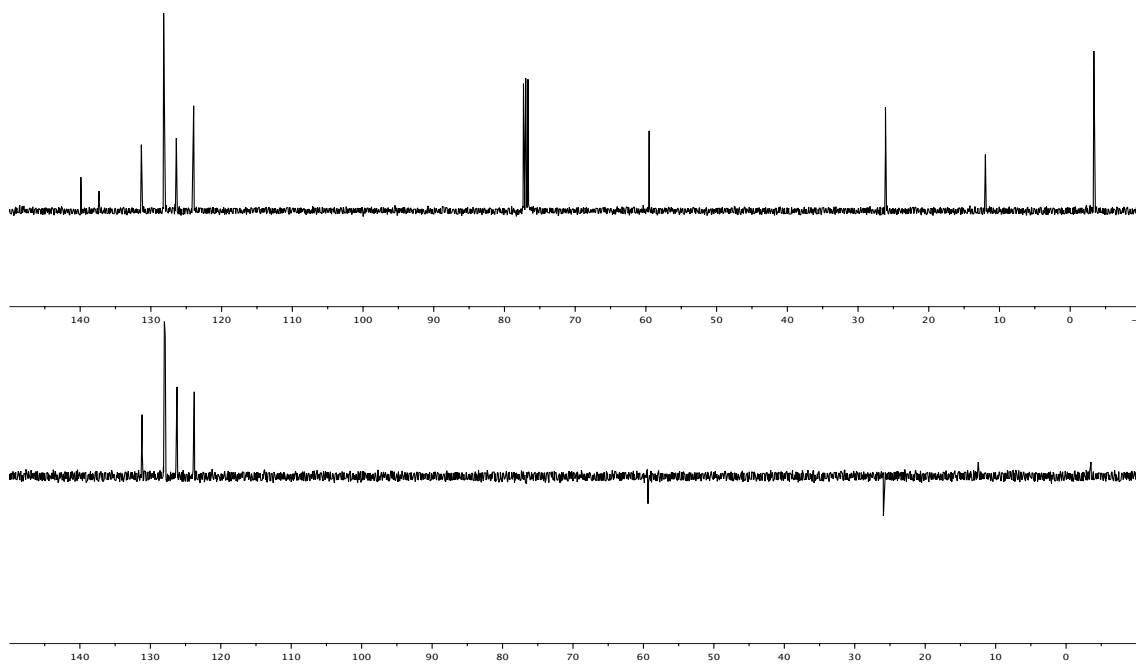


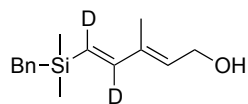
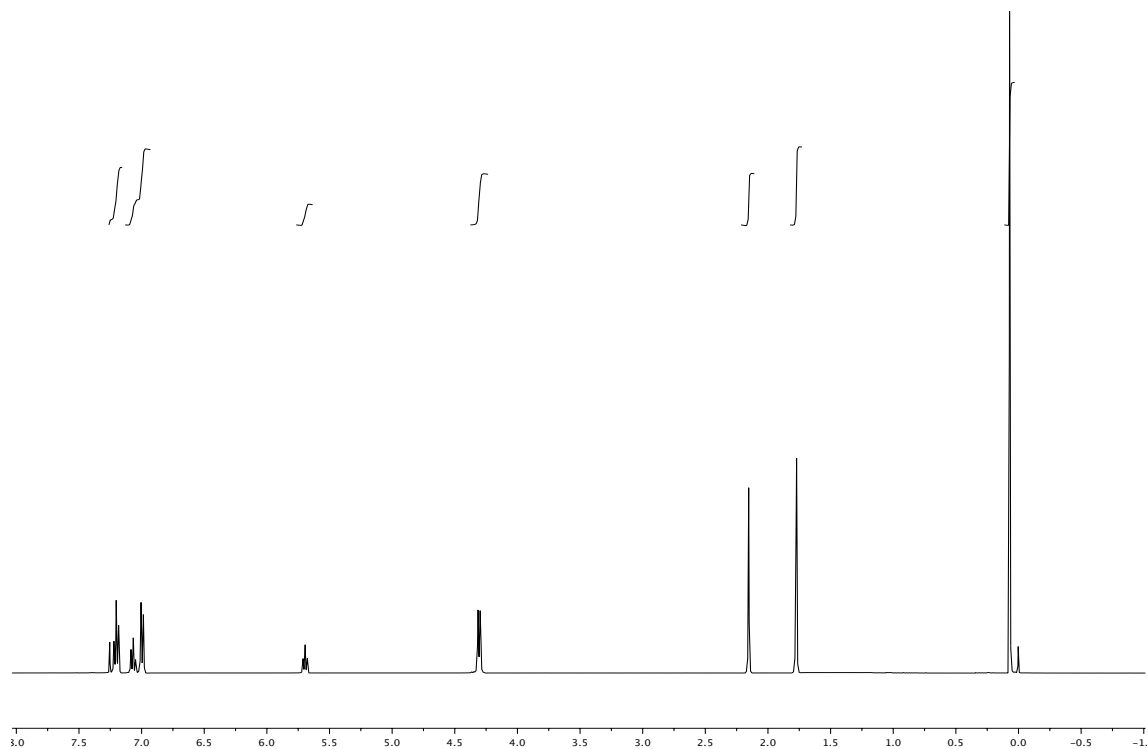
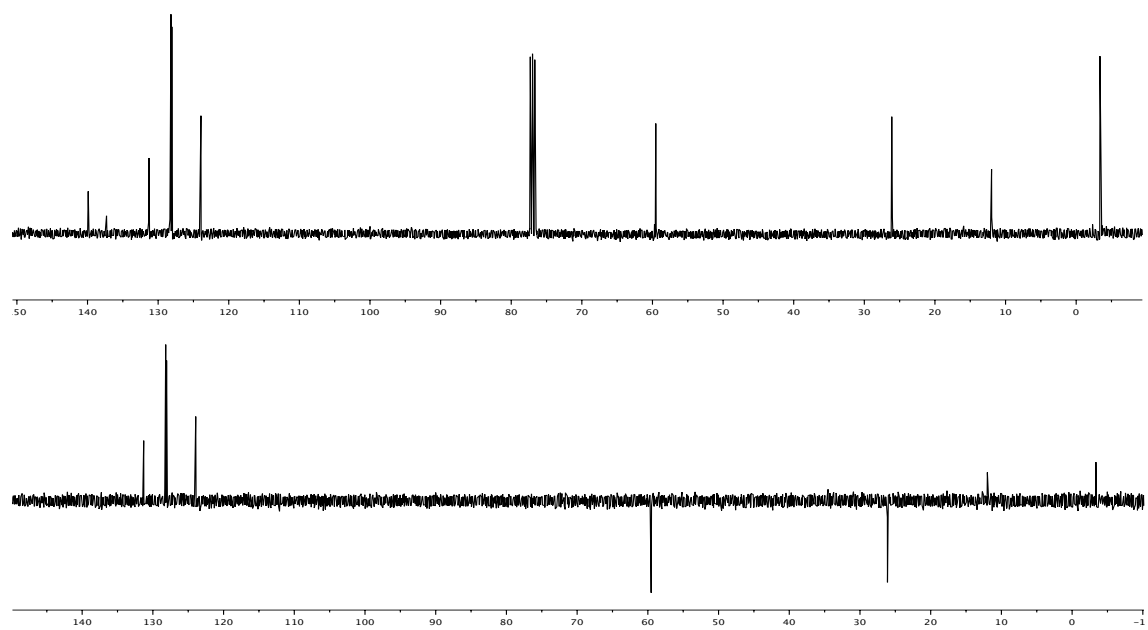
**4-D-15d**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

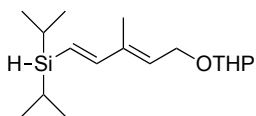
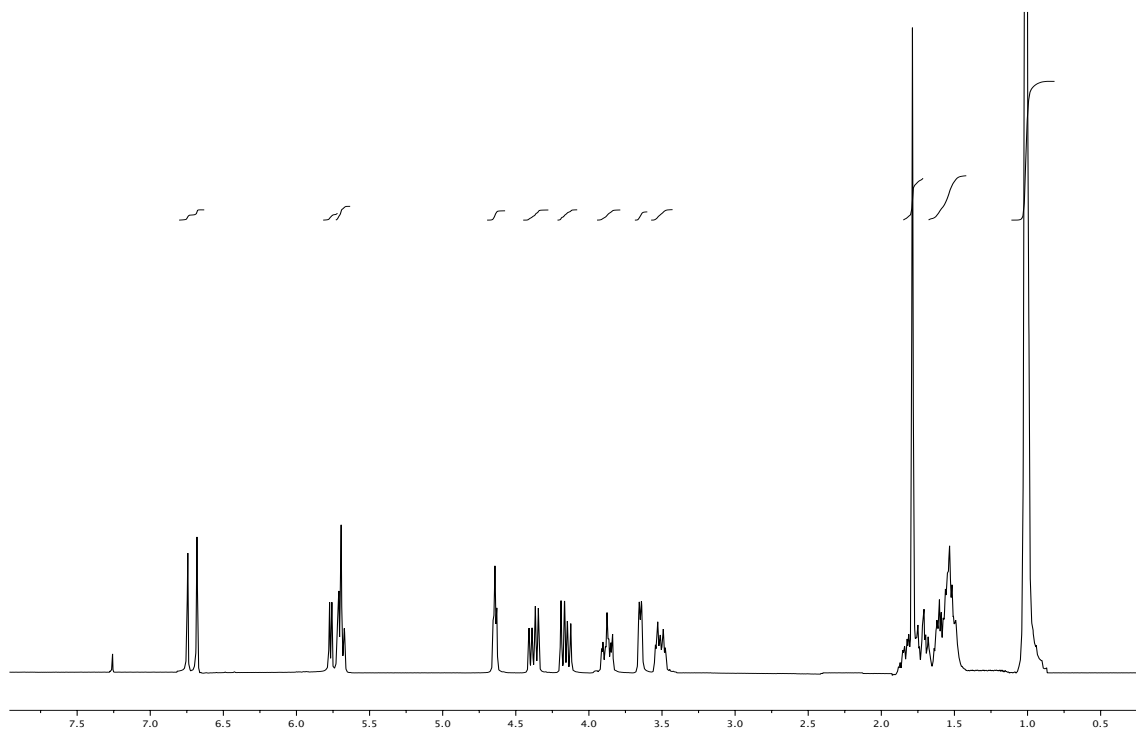
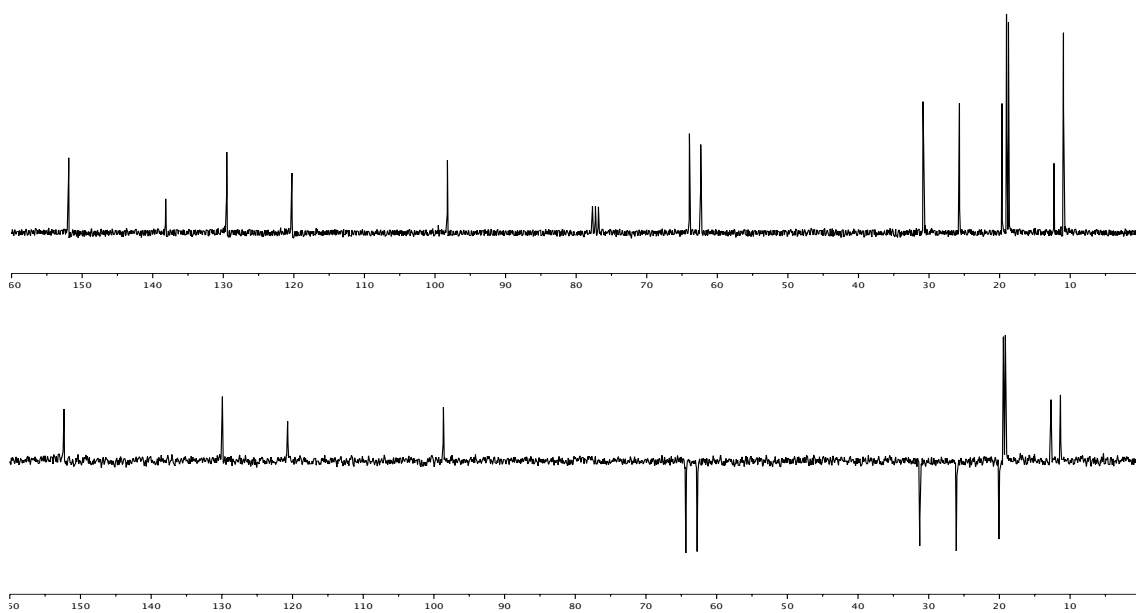


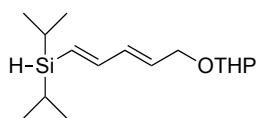
$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



**4,5-D<sub>2</sub>-15d**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

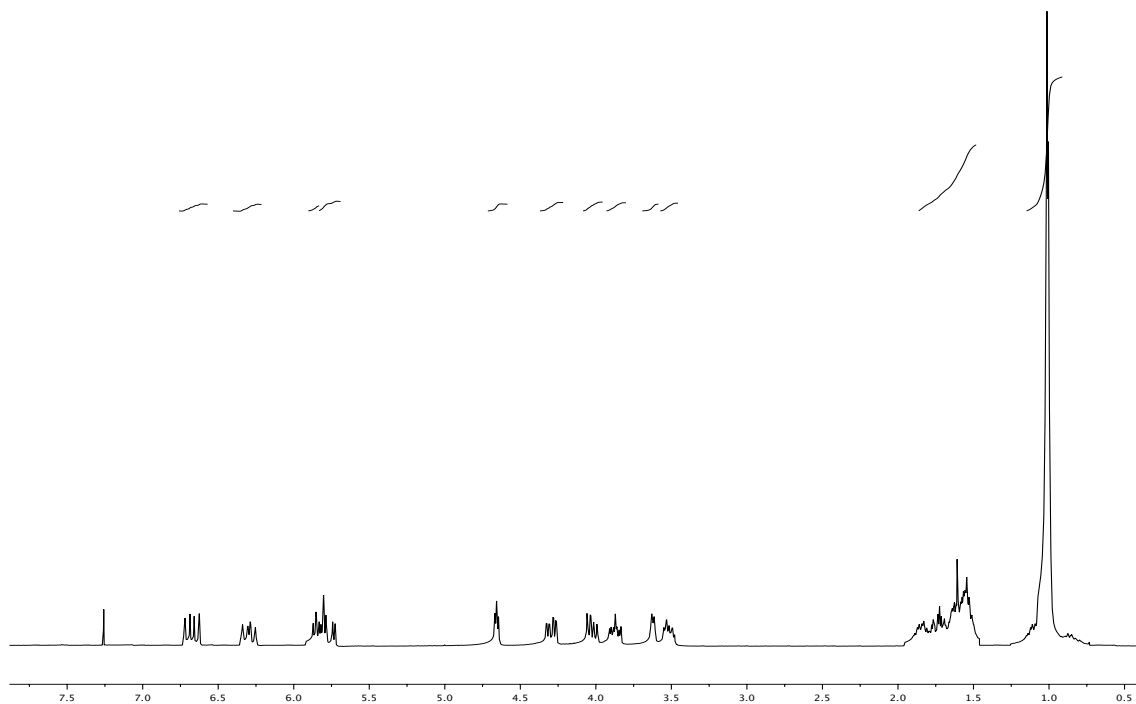


**16e** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

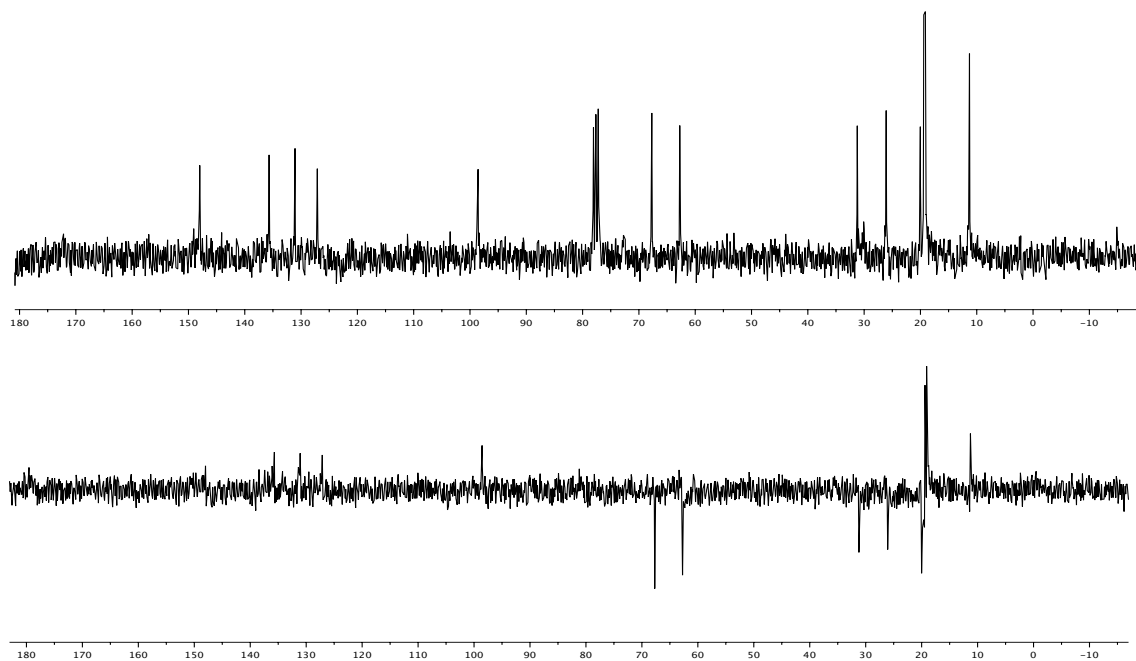


**16'e**

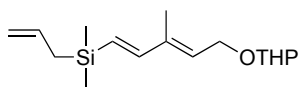
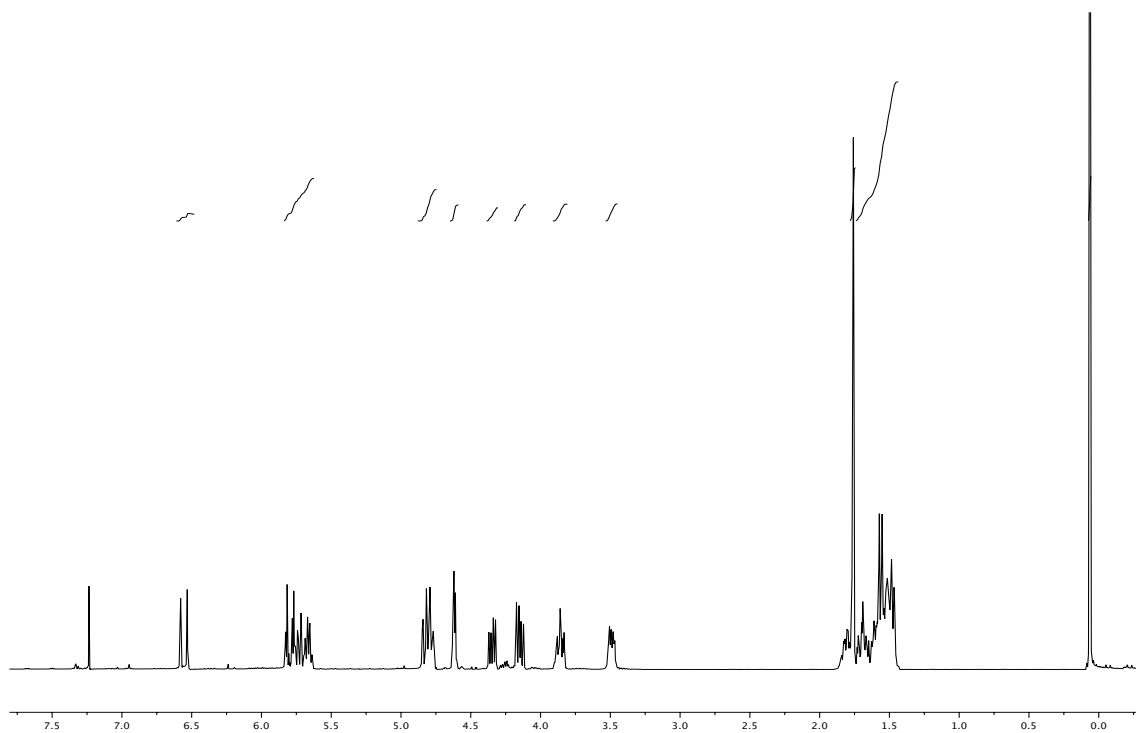
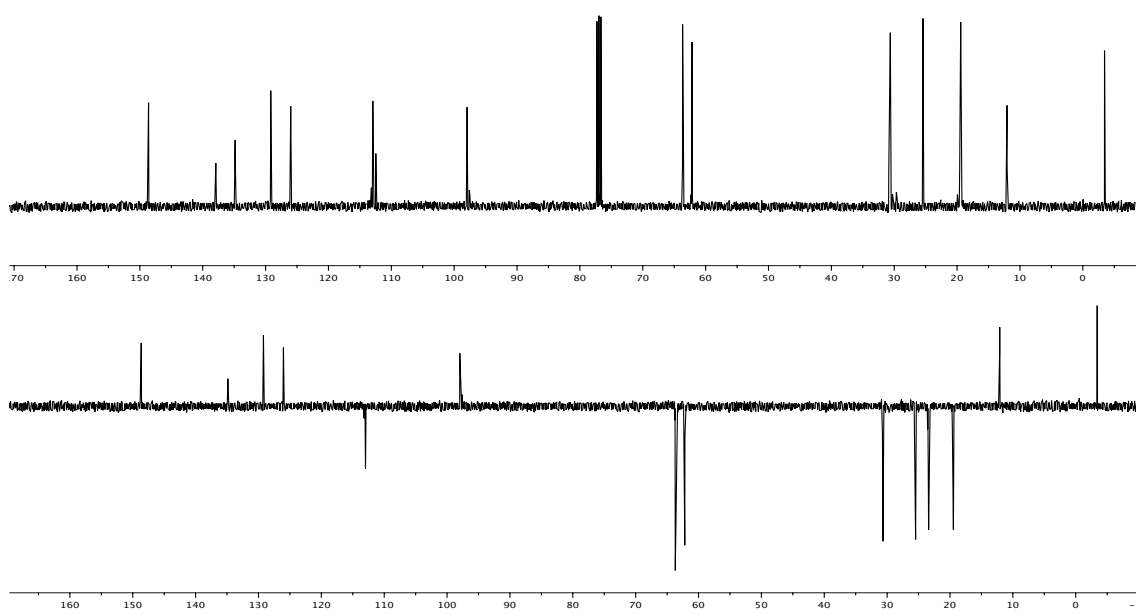
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

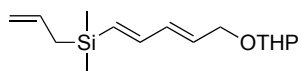


$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



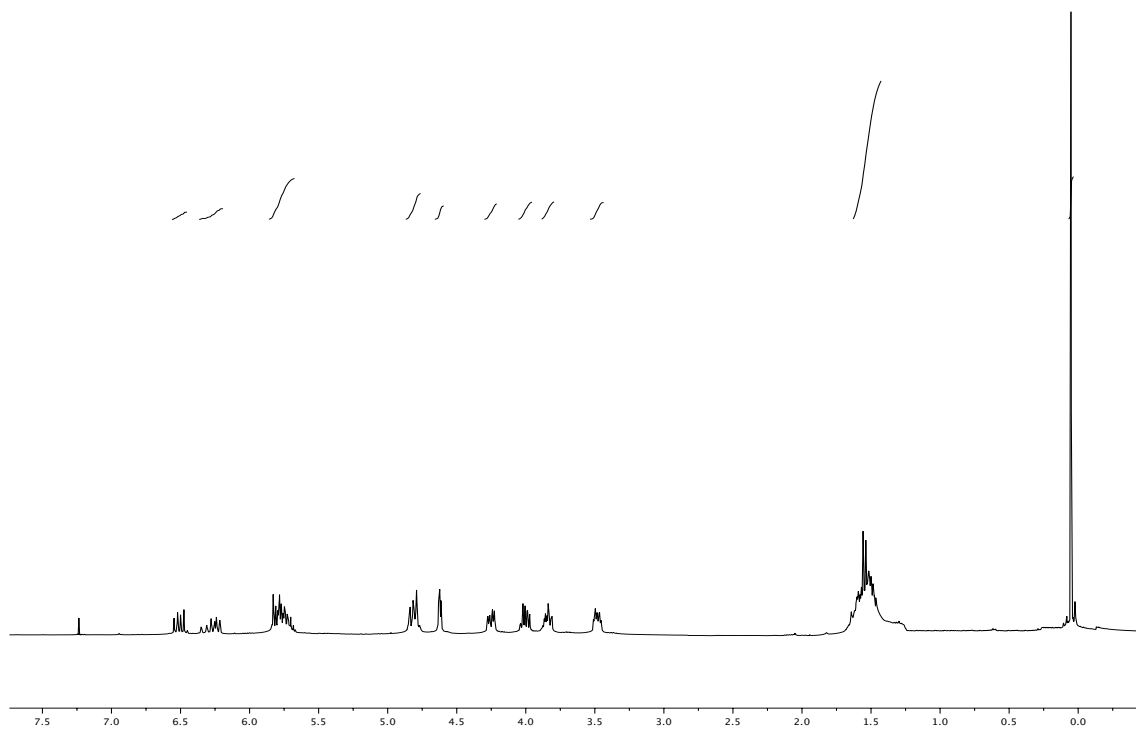


**16f** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

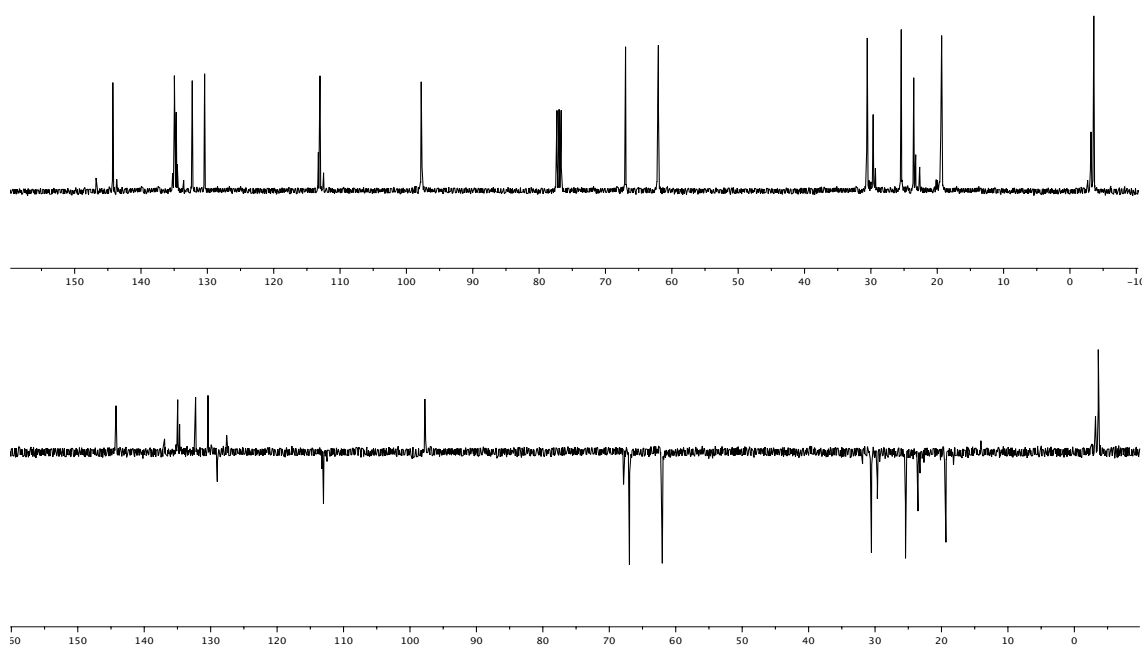


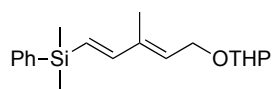
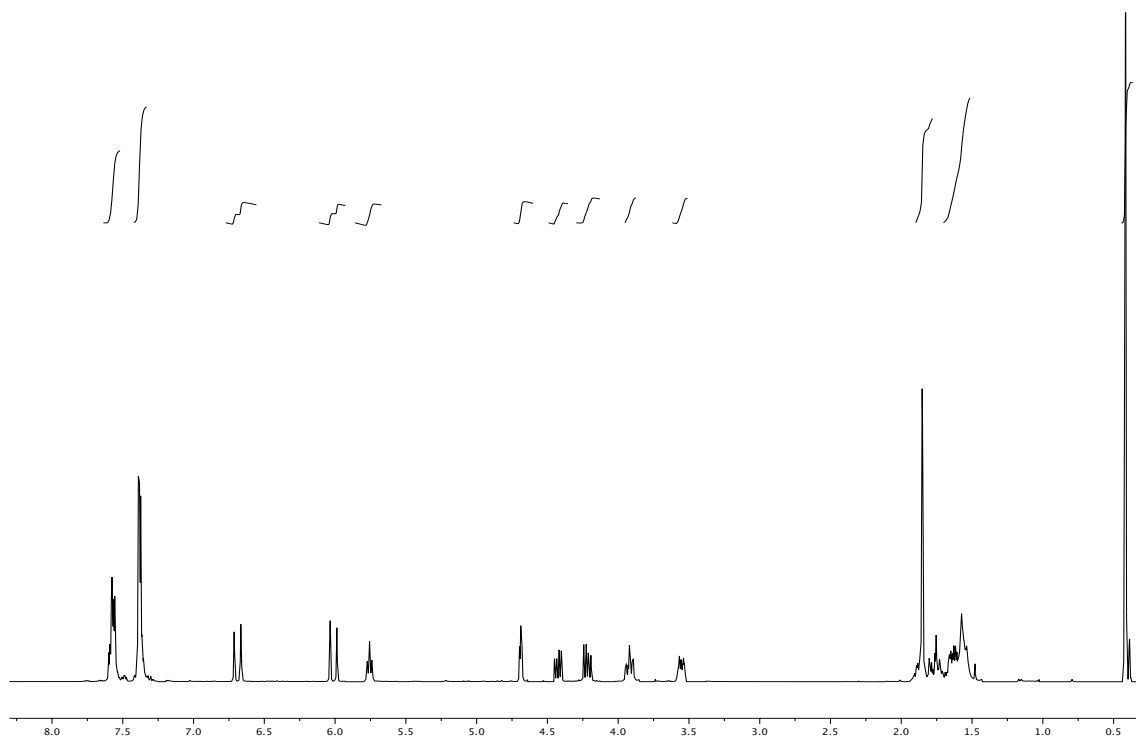
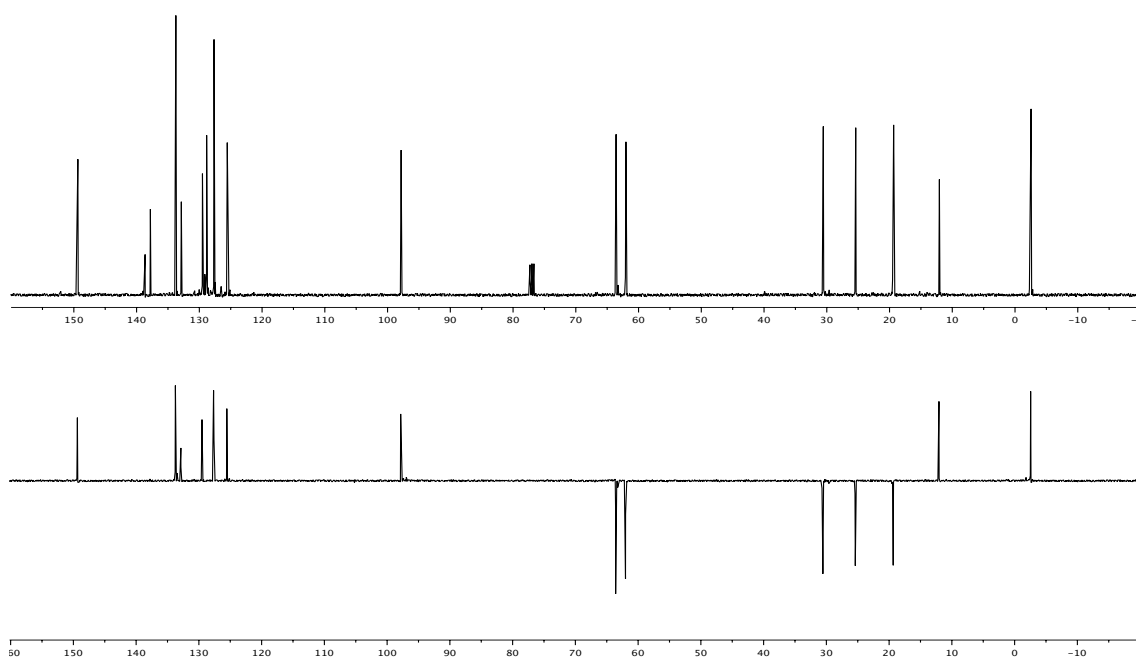
**16'f**

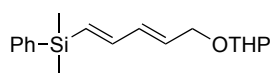
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

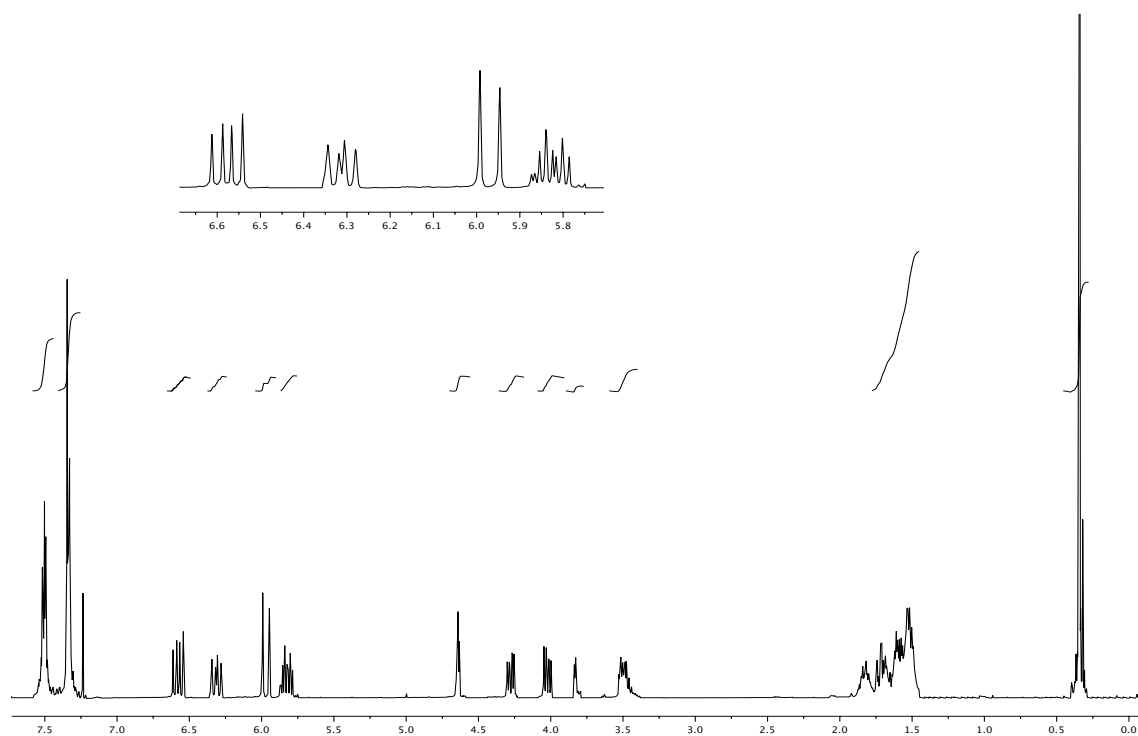


**16g** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

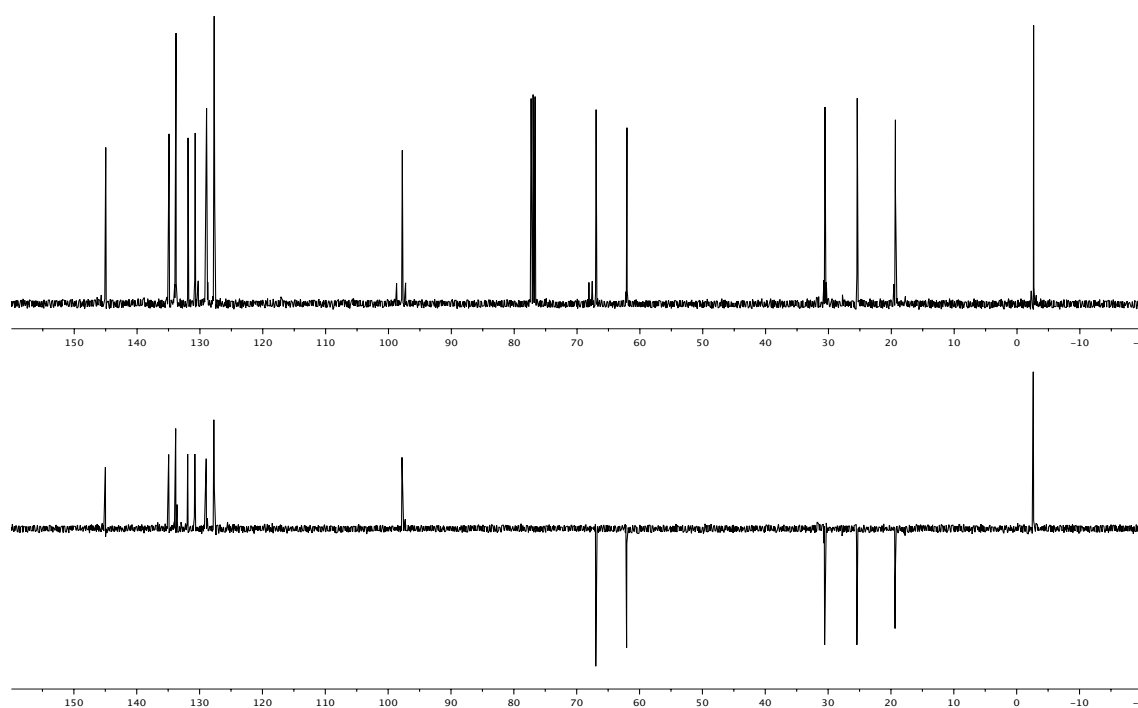


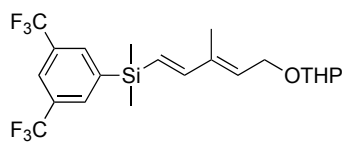
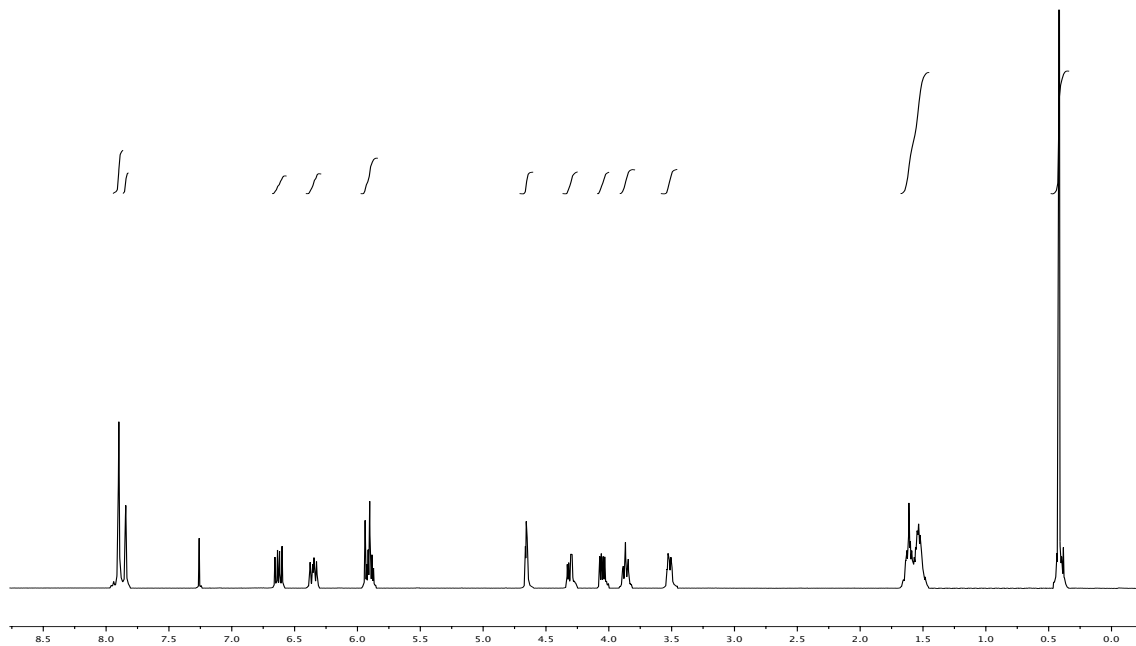
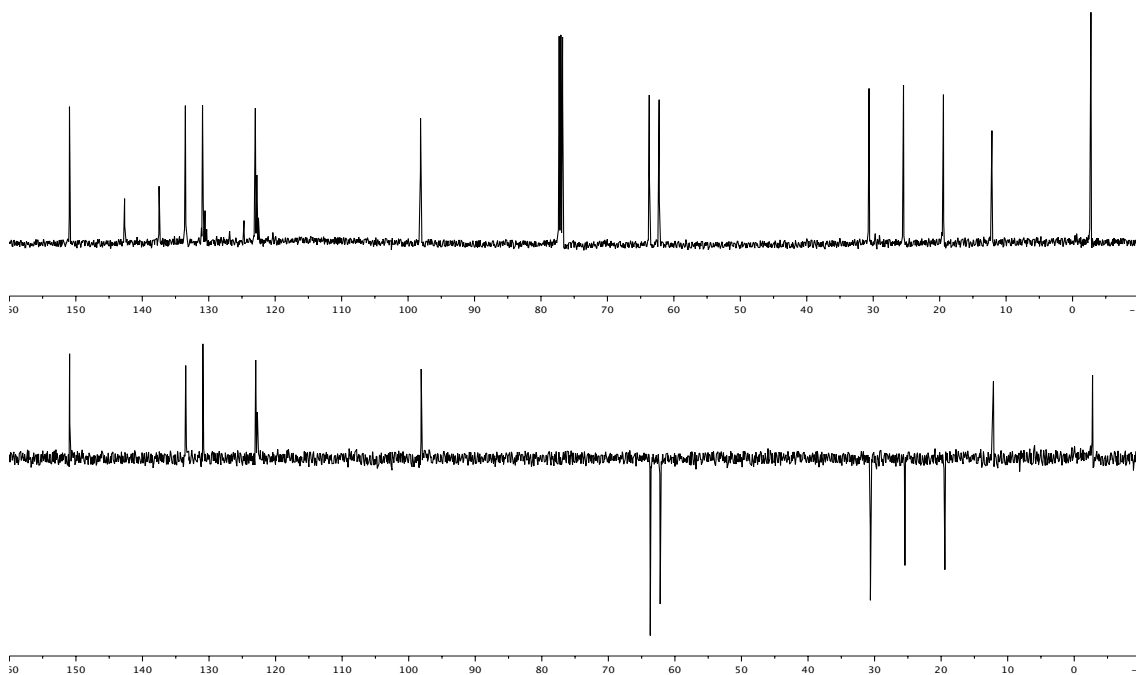
**16'g**

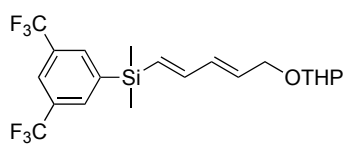
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

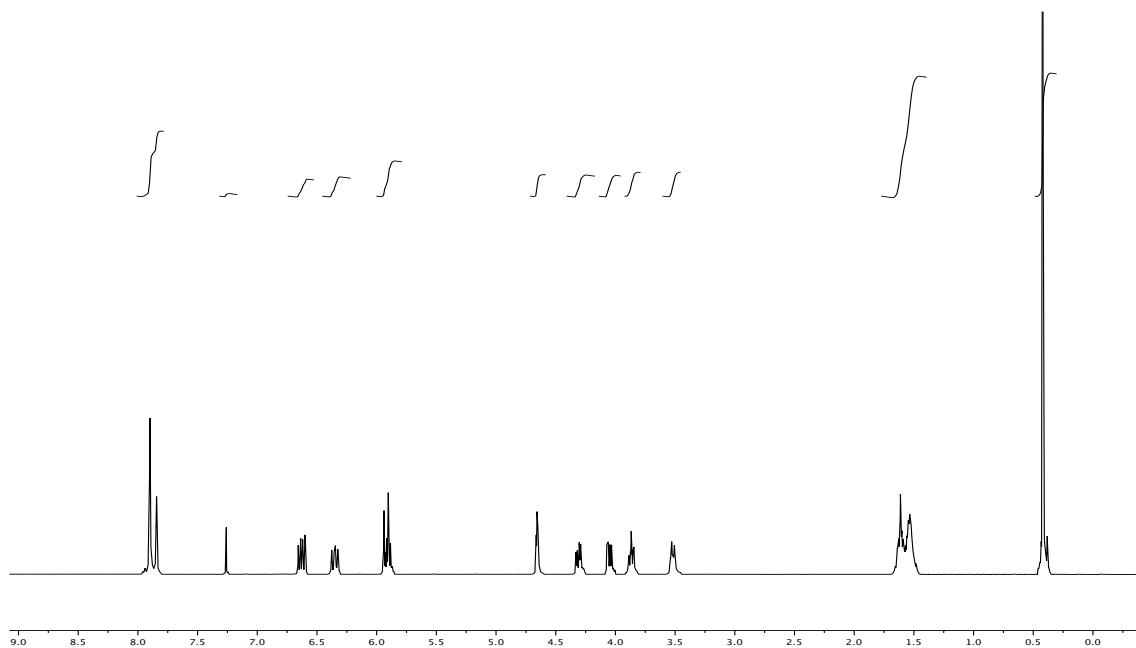


**16h** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

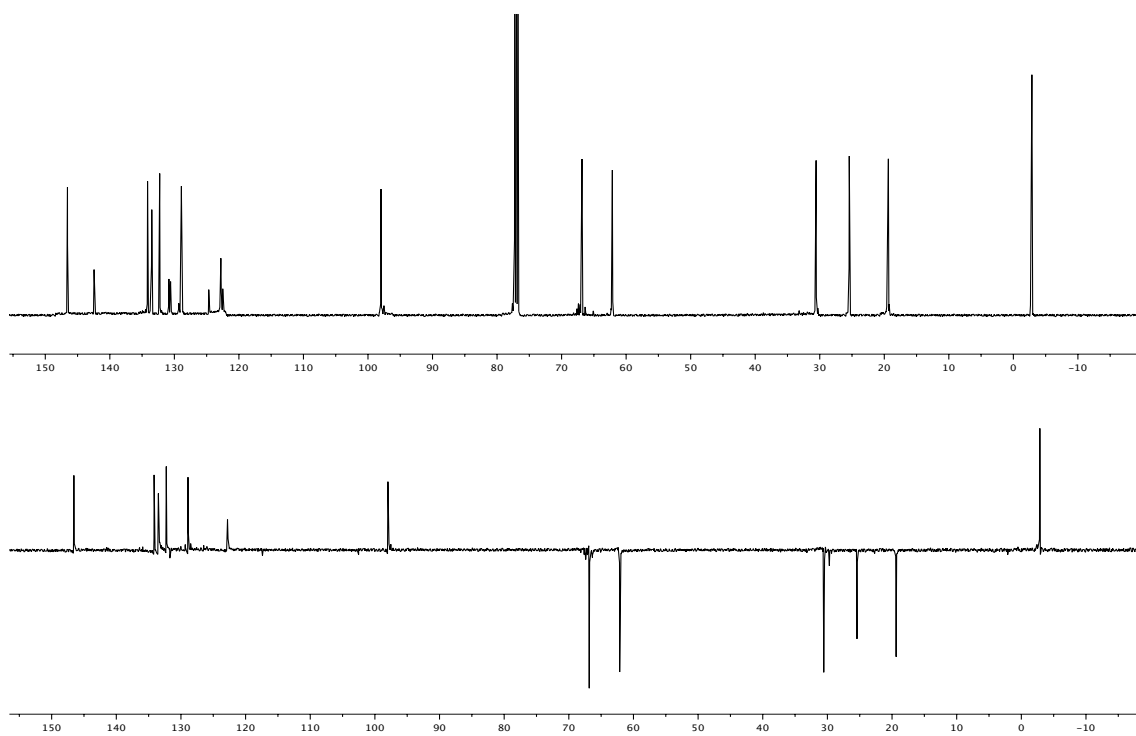


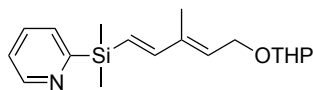
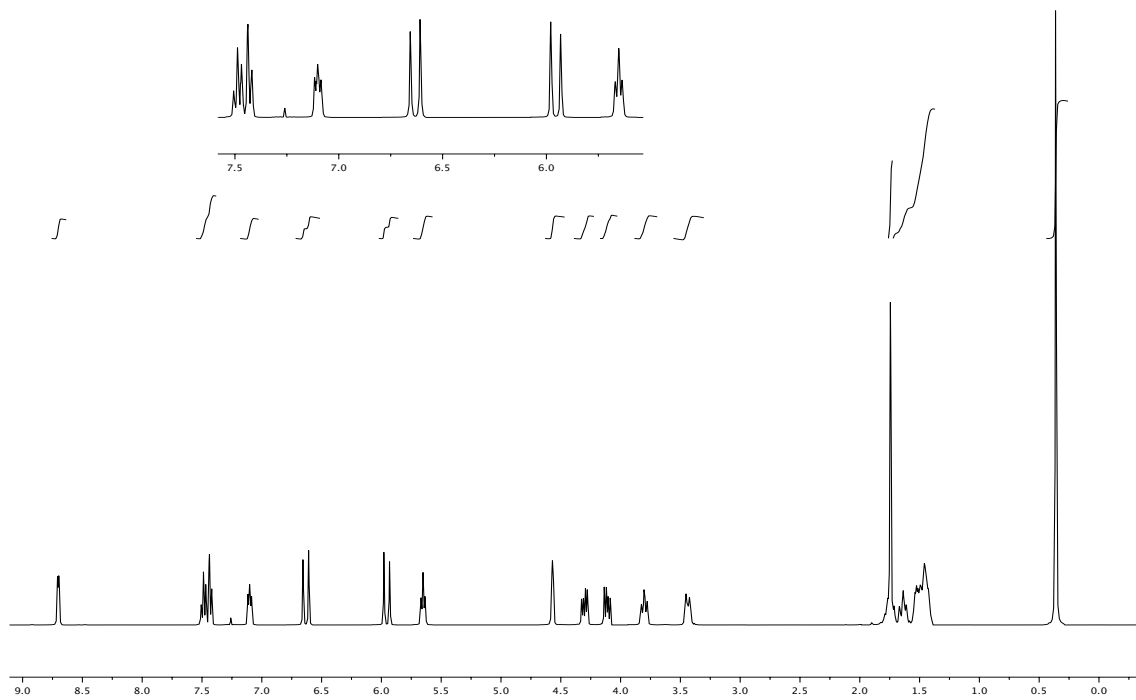
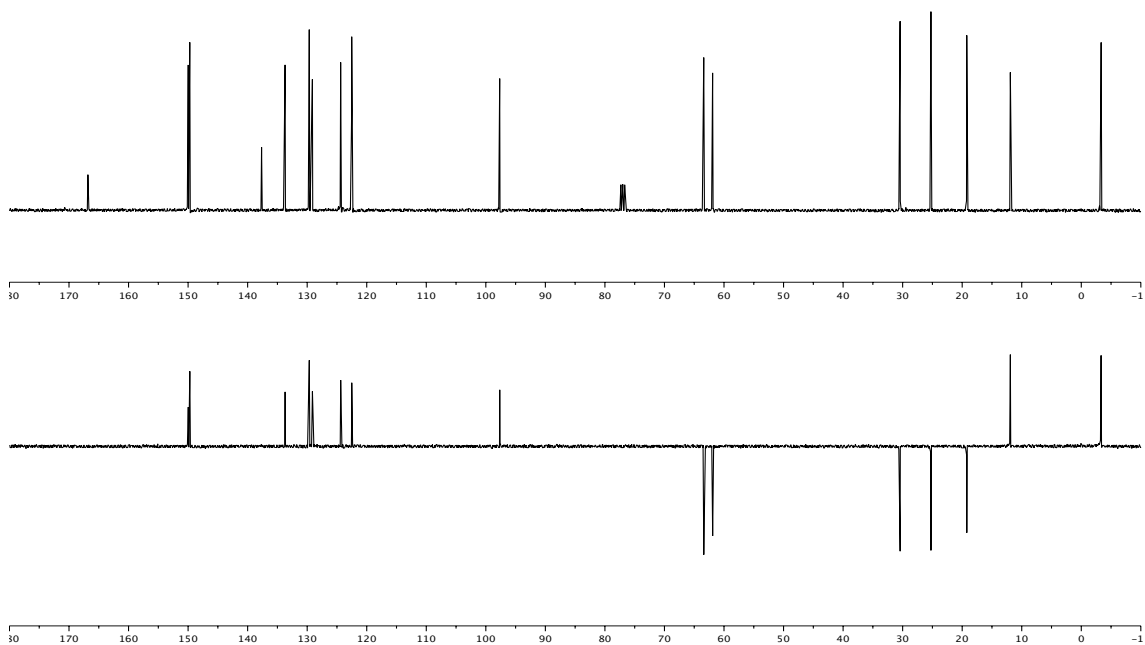
**16'h**

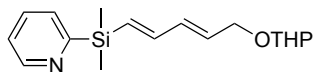
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

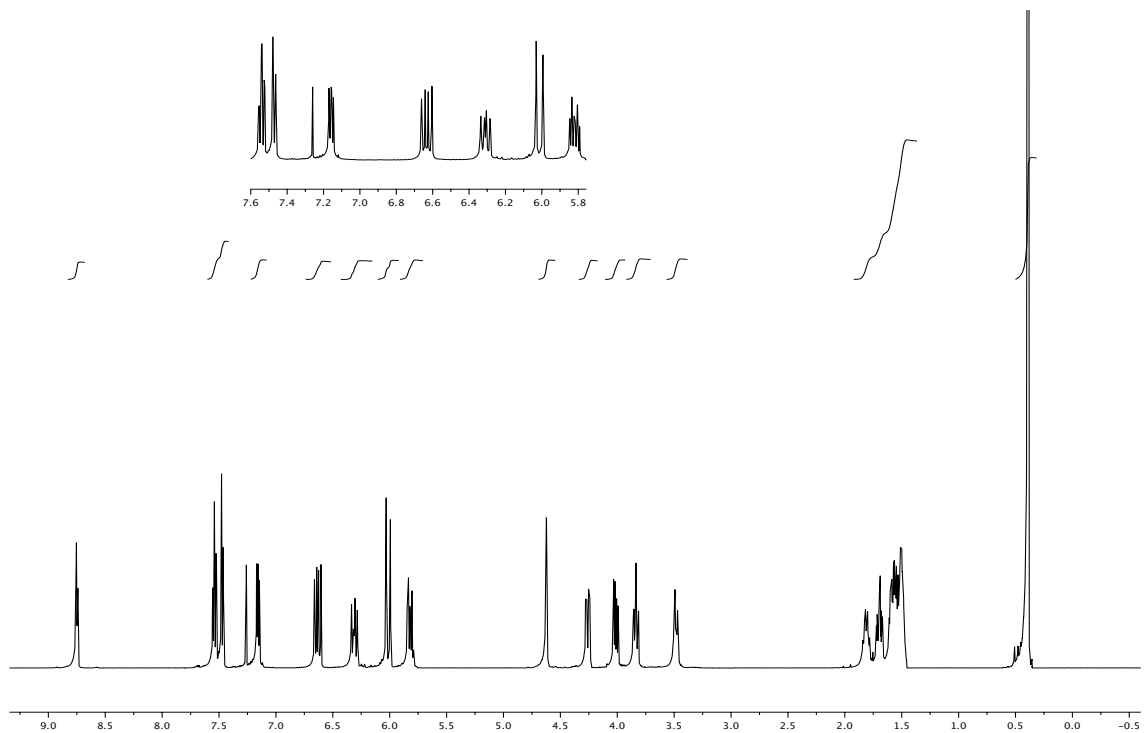


**16i** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

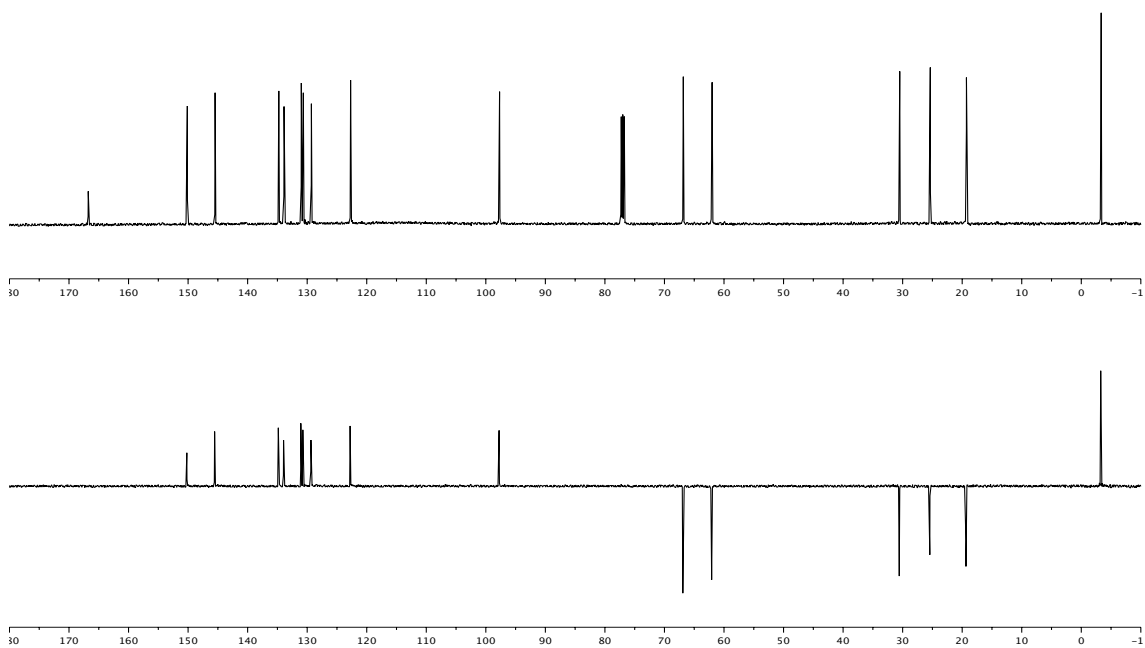


**16'i**

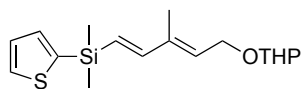
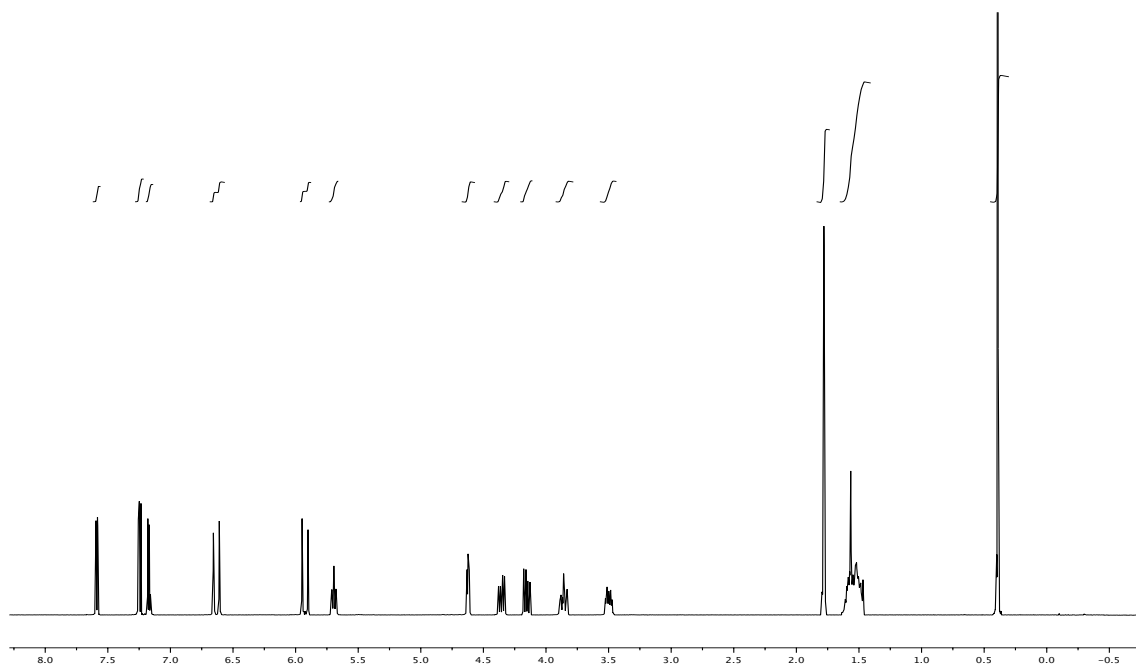
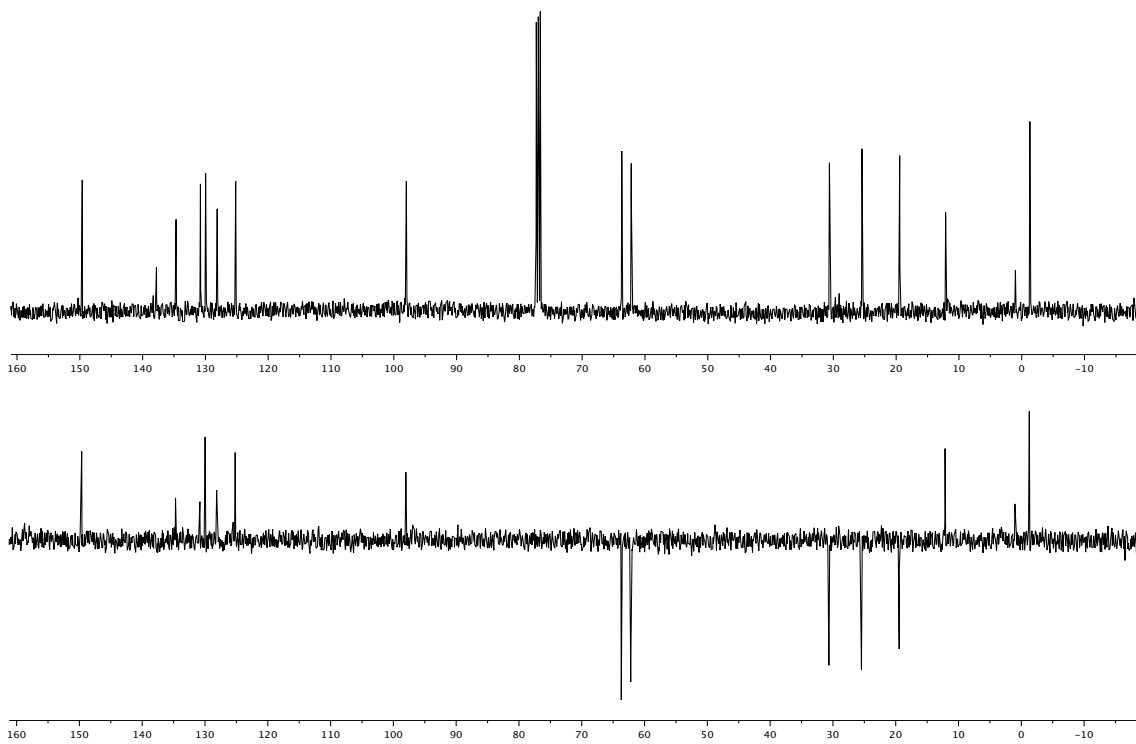
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

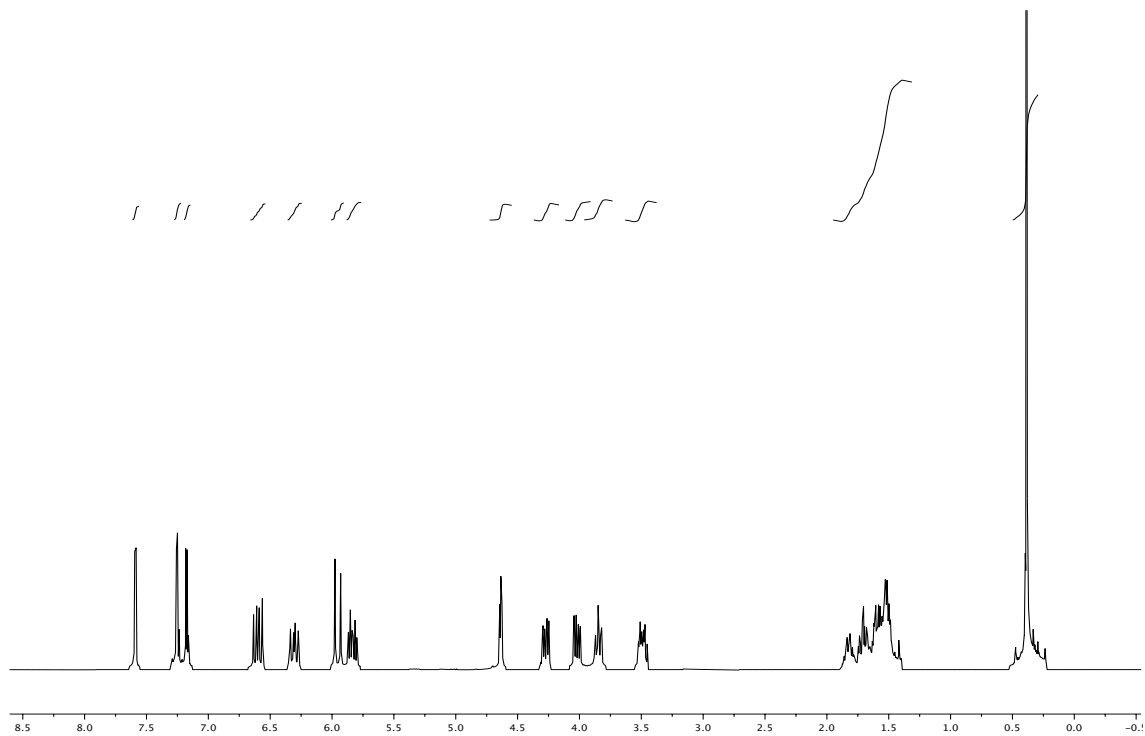
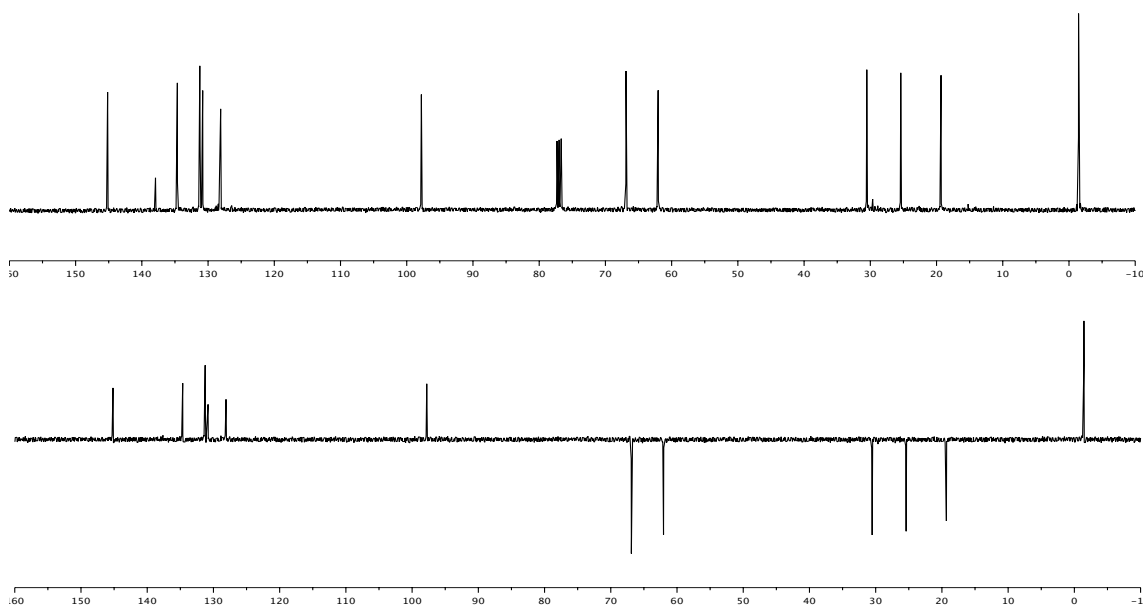


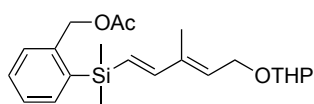
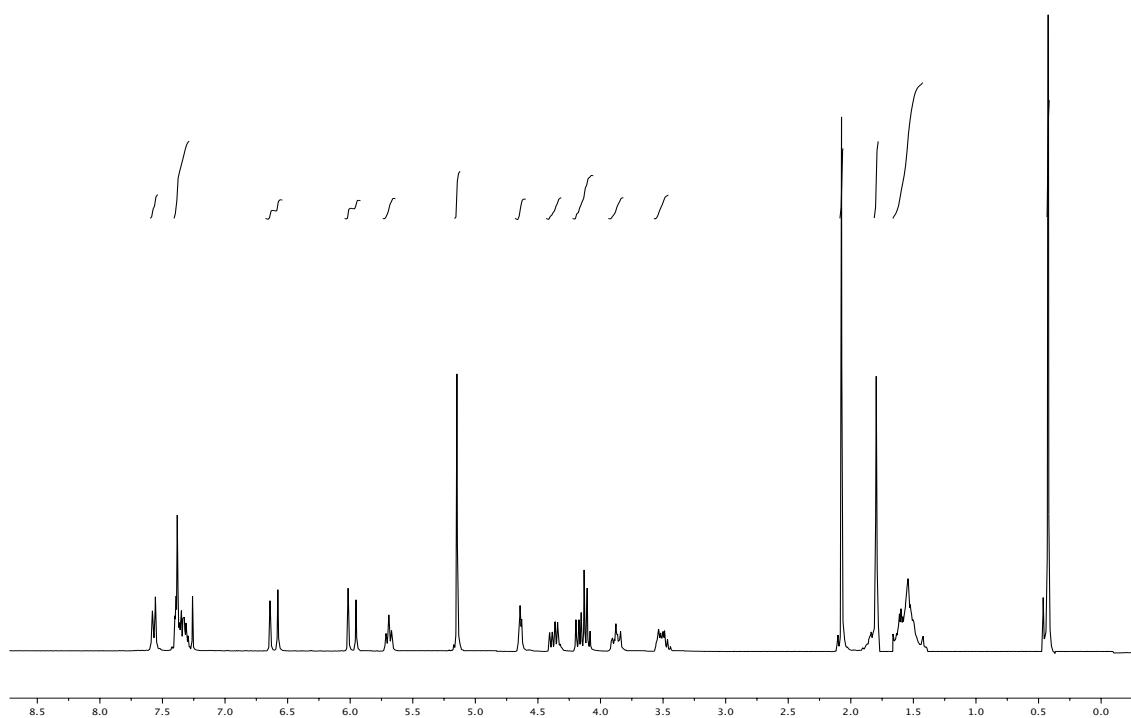
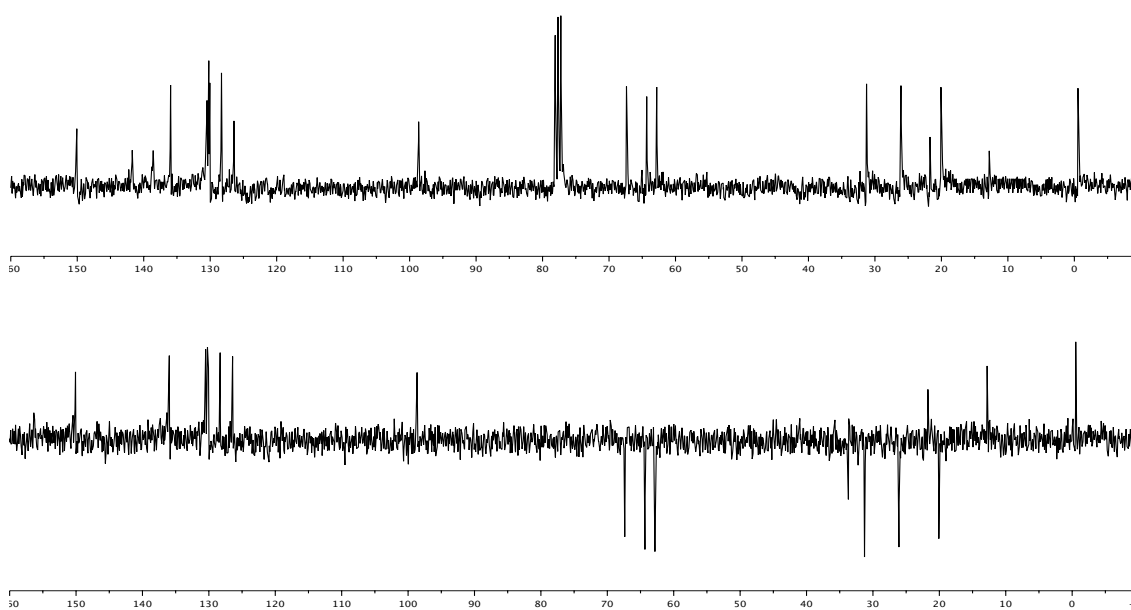
$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

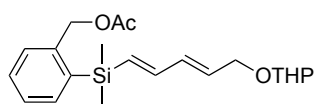




**16j** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

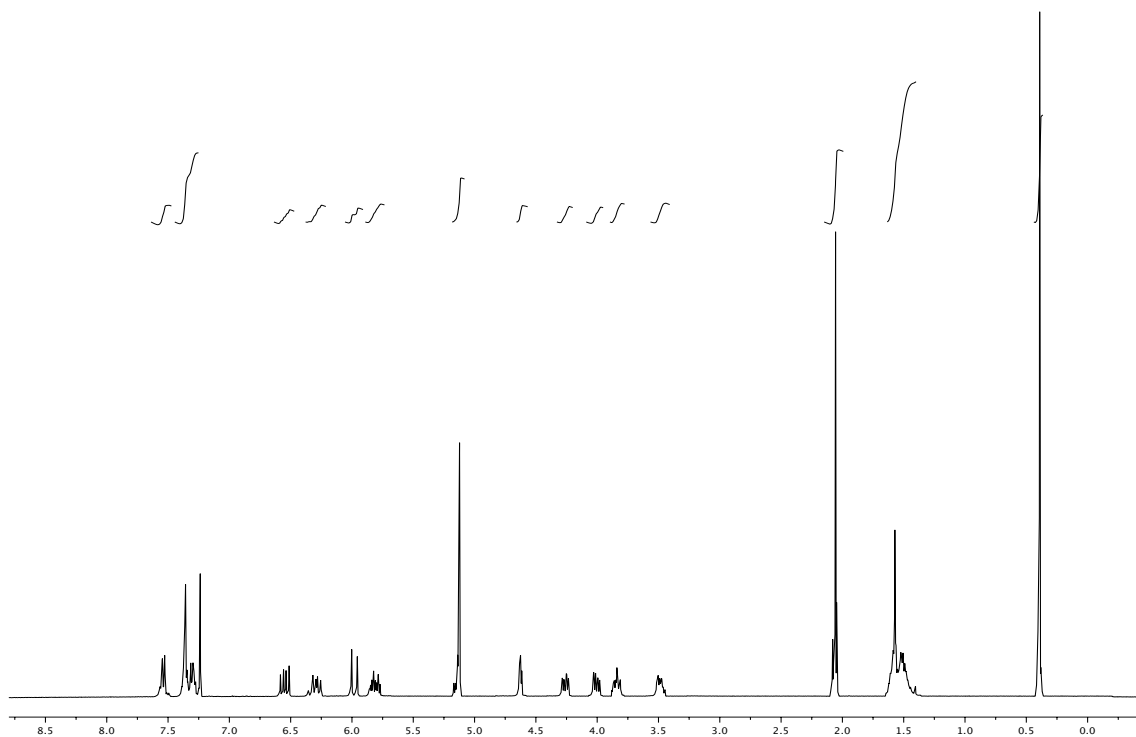
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

**16l** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

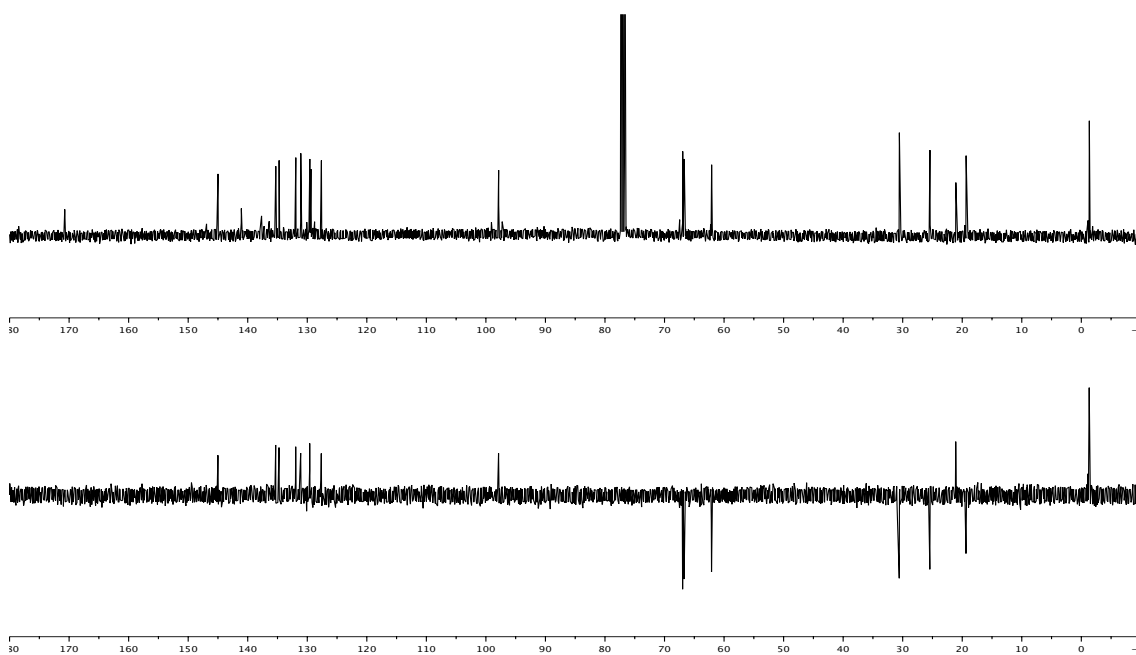


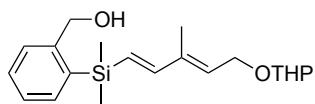
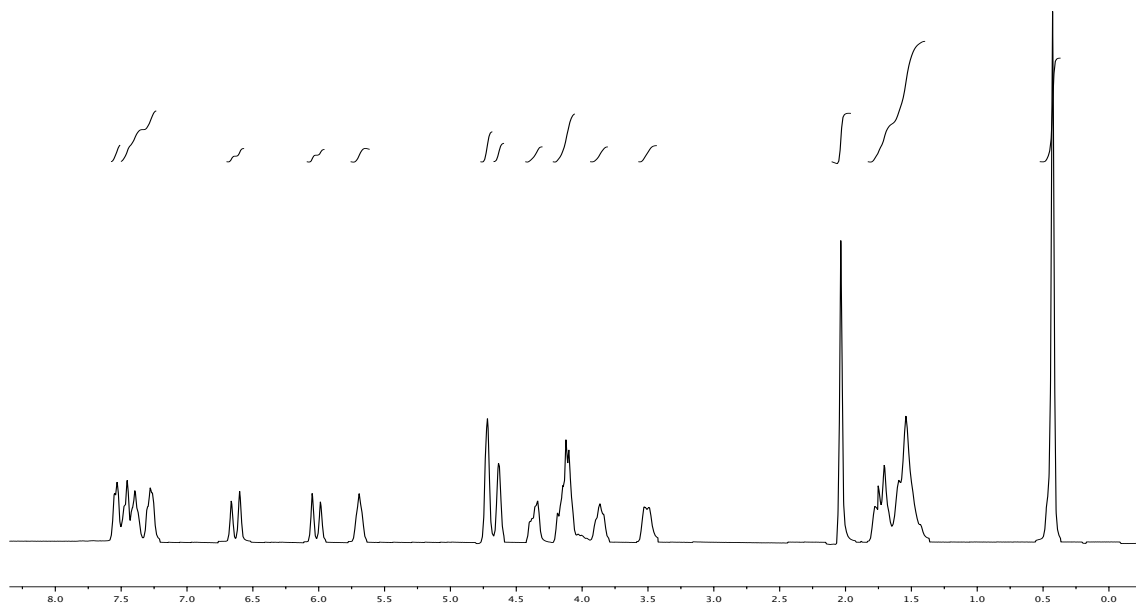
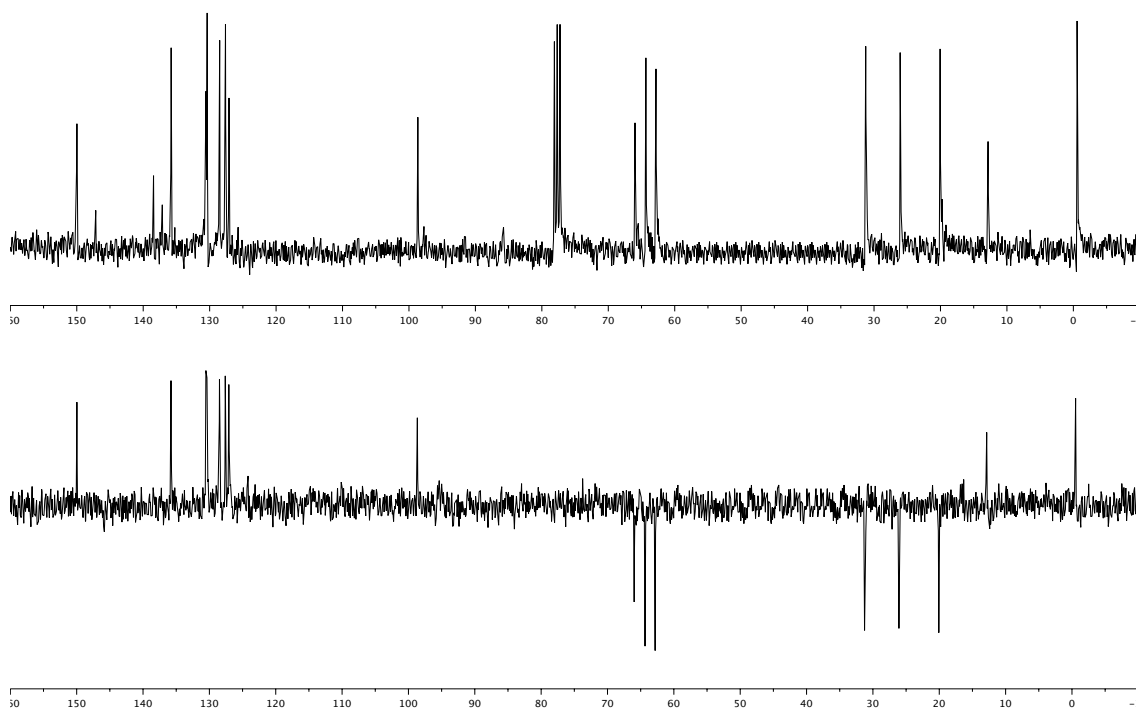
**16'1**

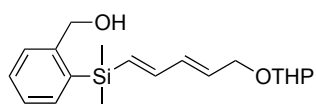
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

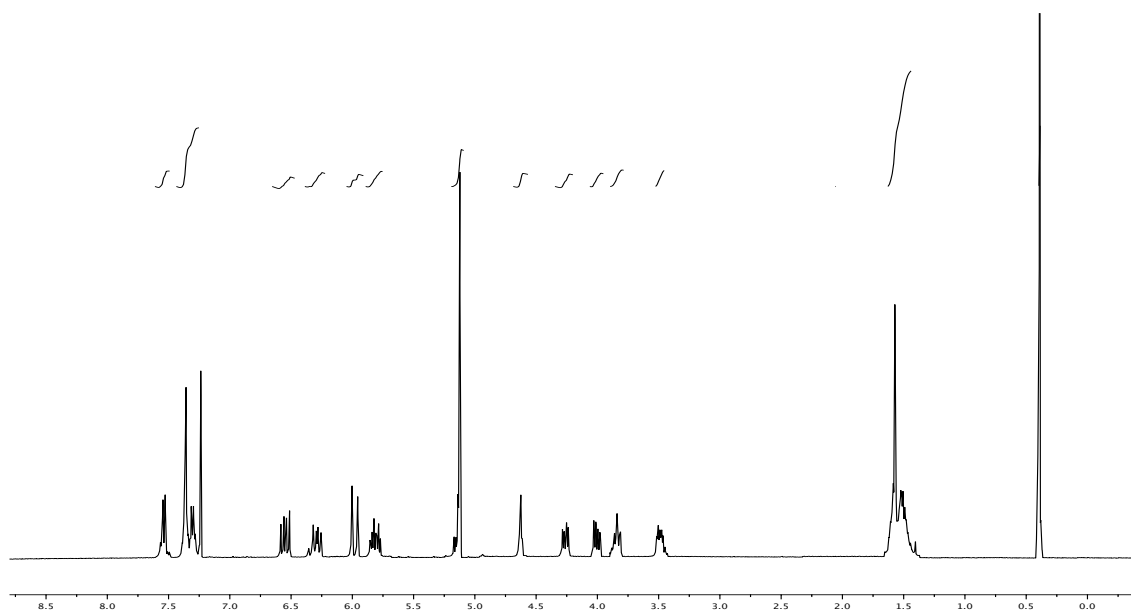


**16k** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

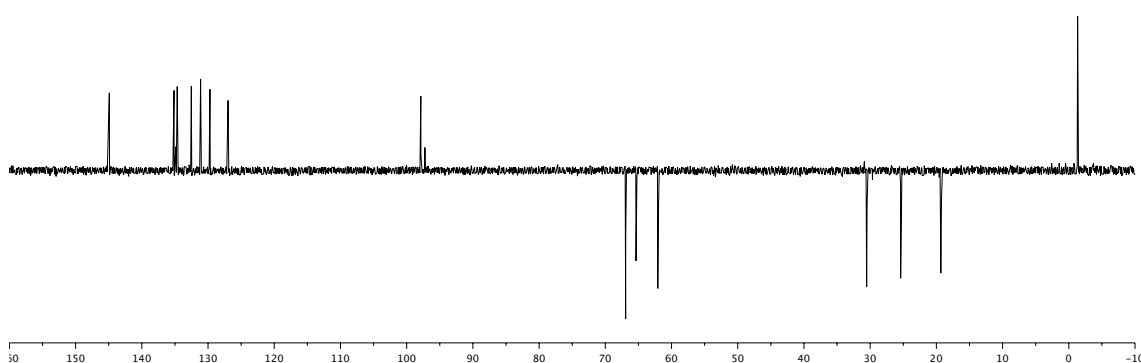
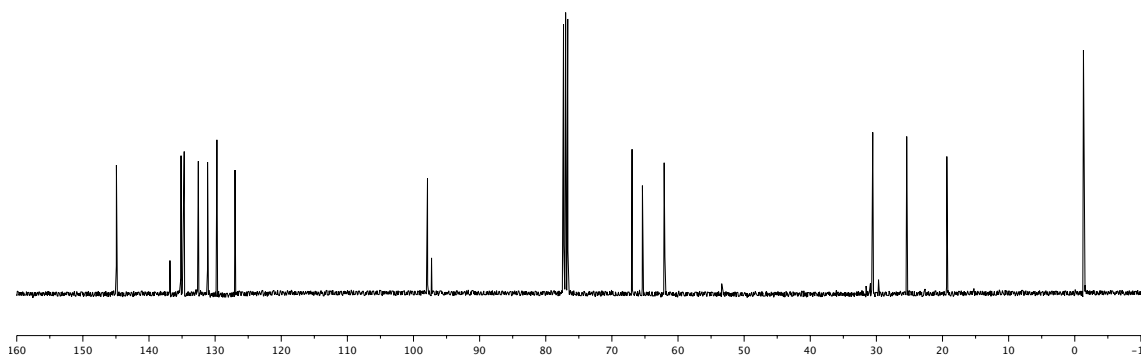


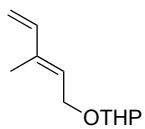
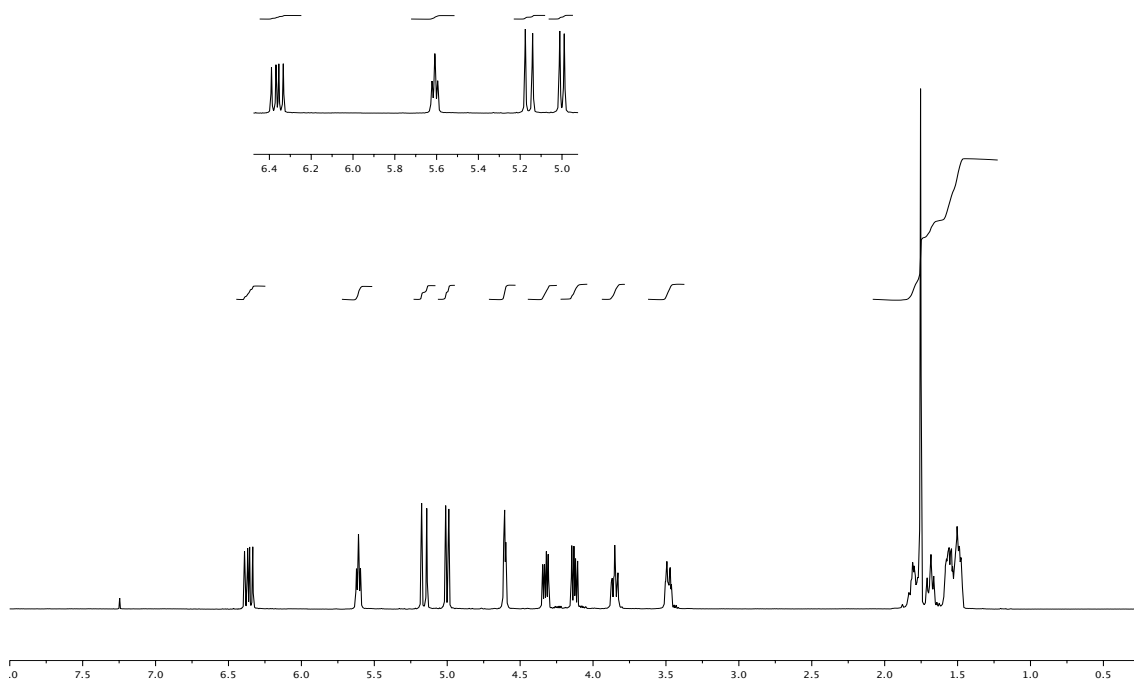
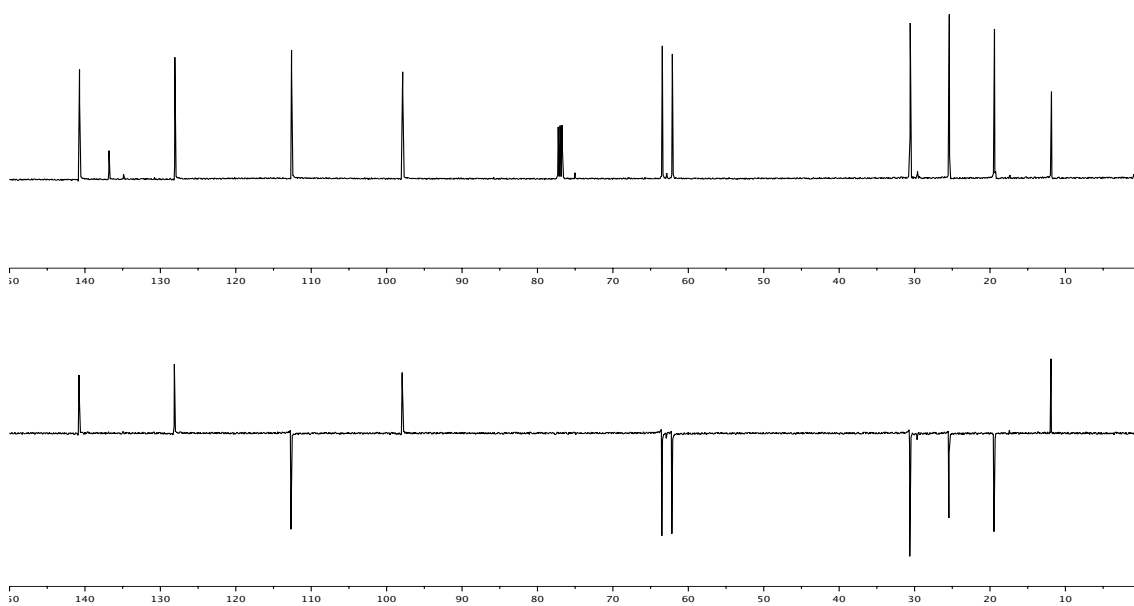
**16'k**

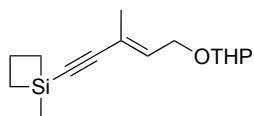
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

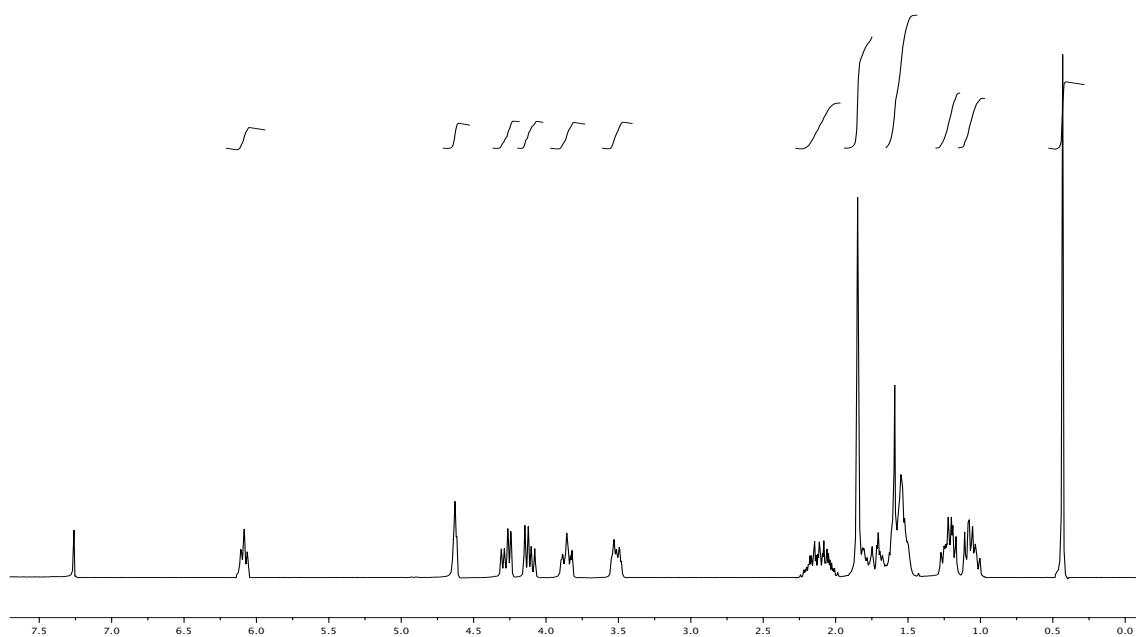


**27** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

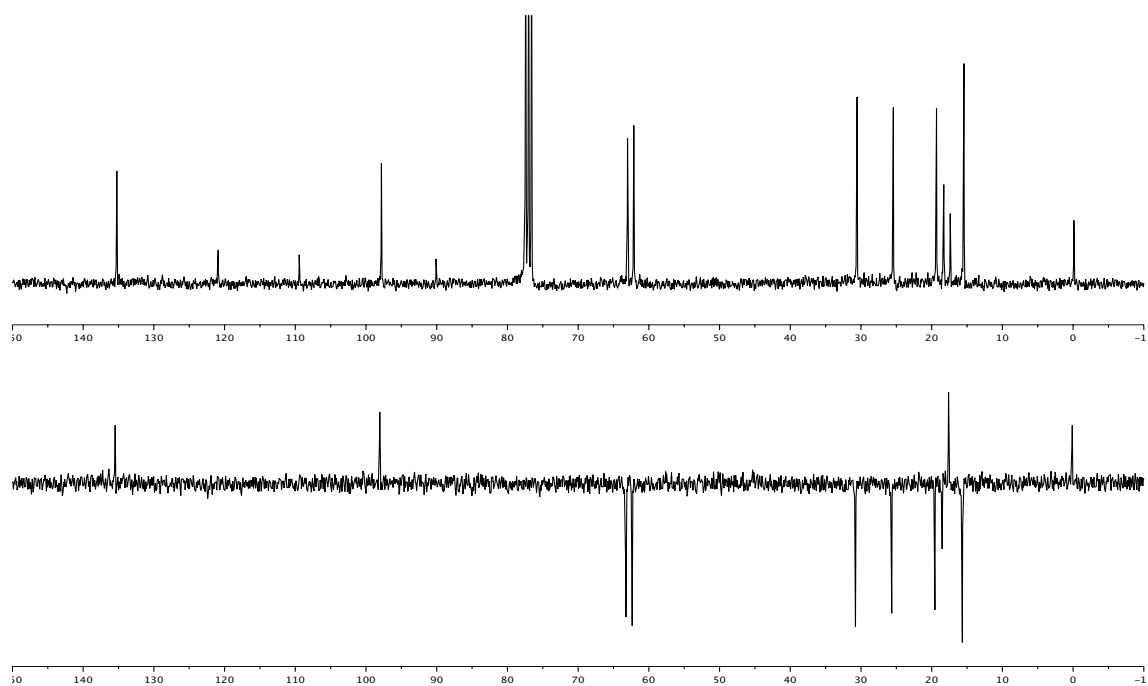


**22c**

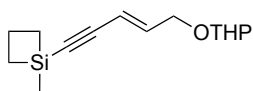
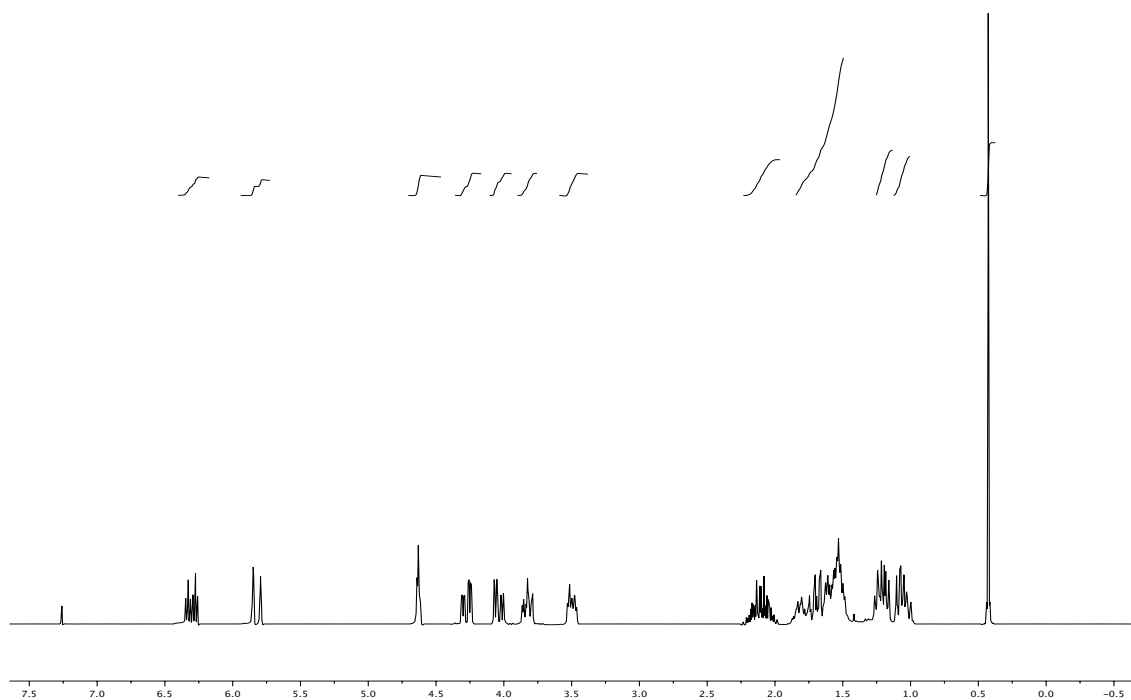
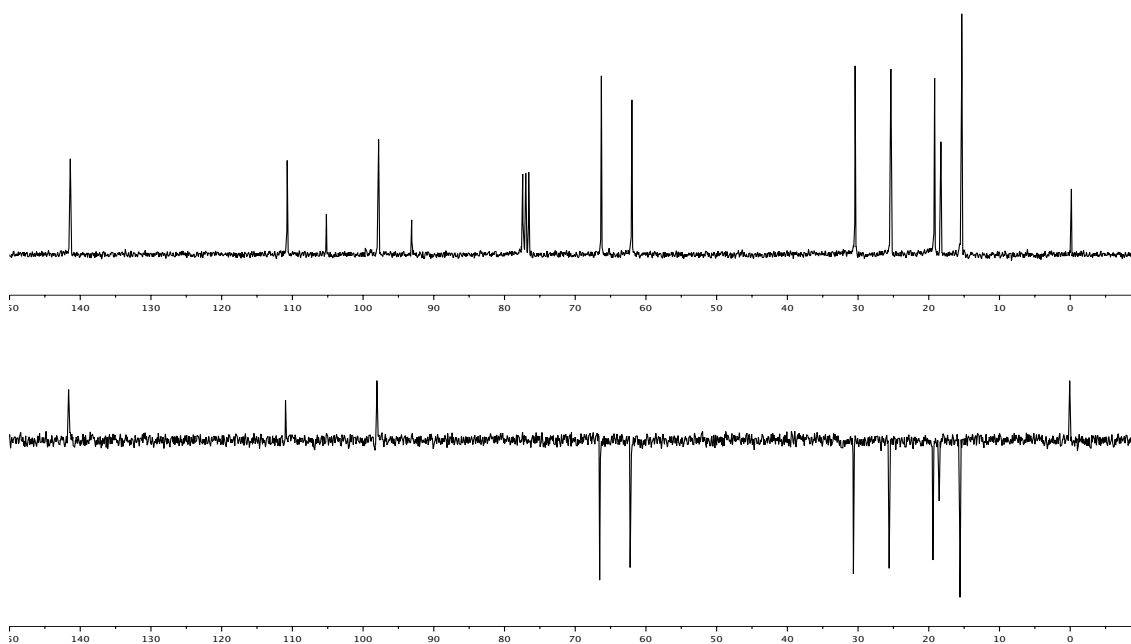
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

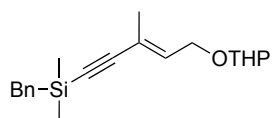


$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



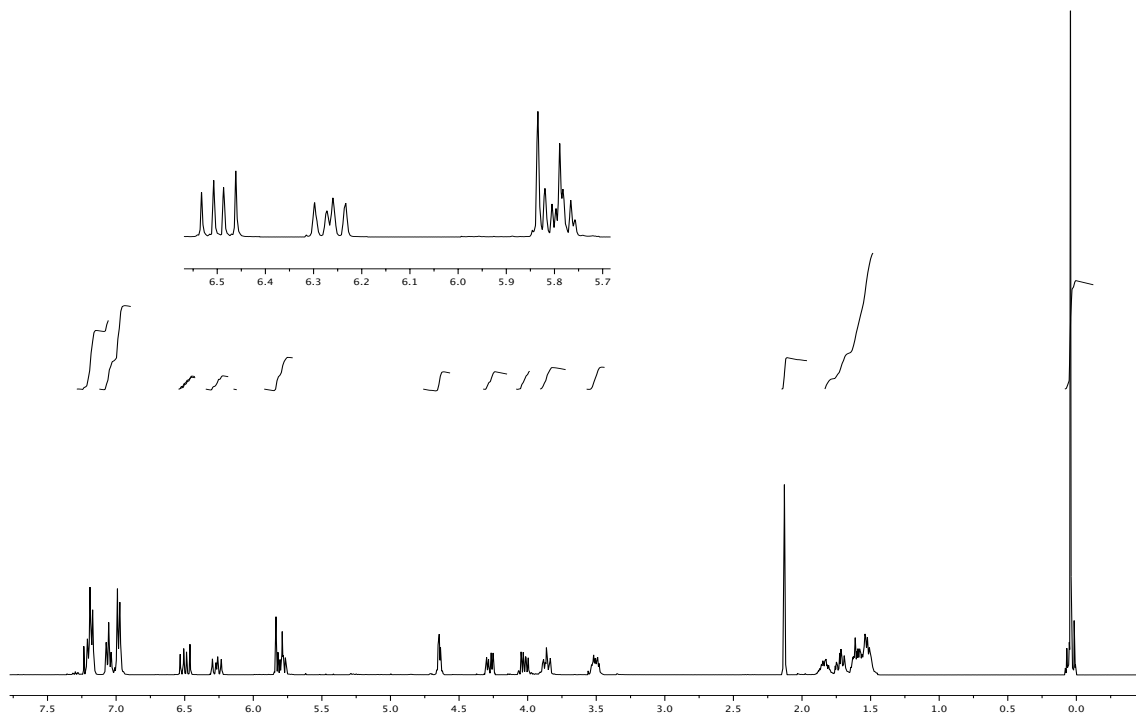


**22'c** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

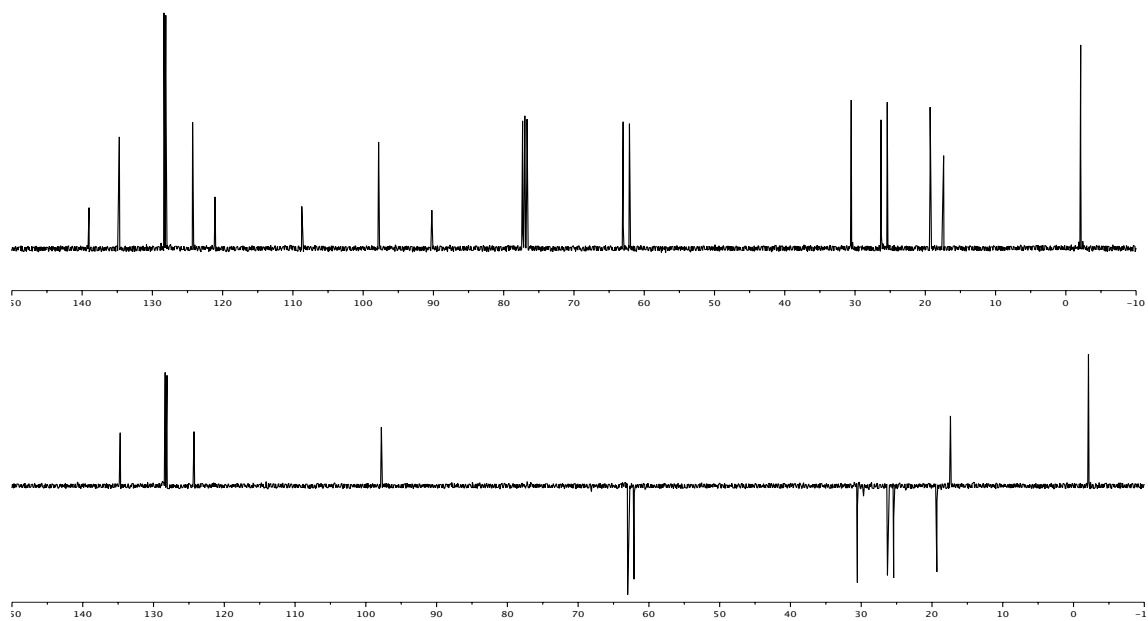


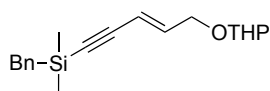
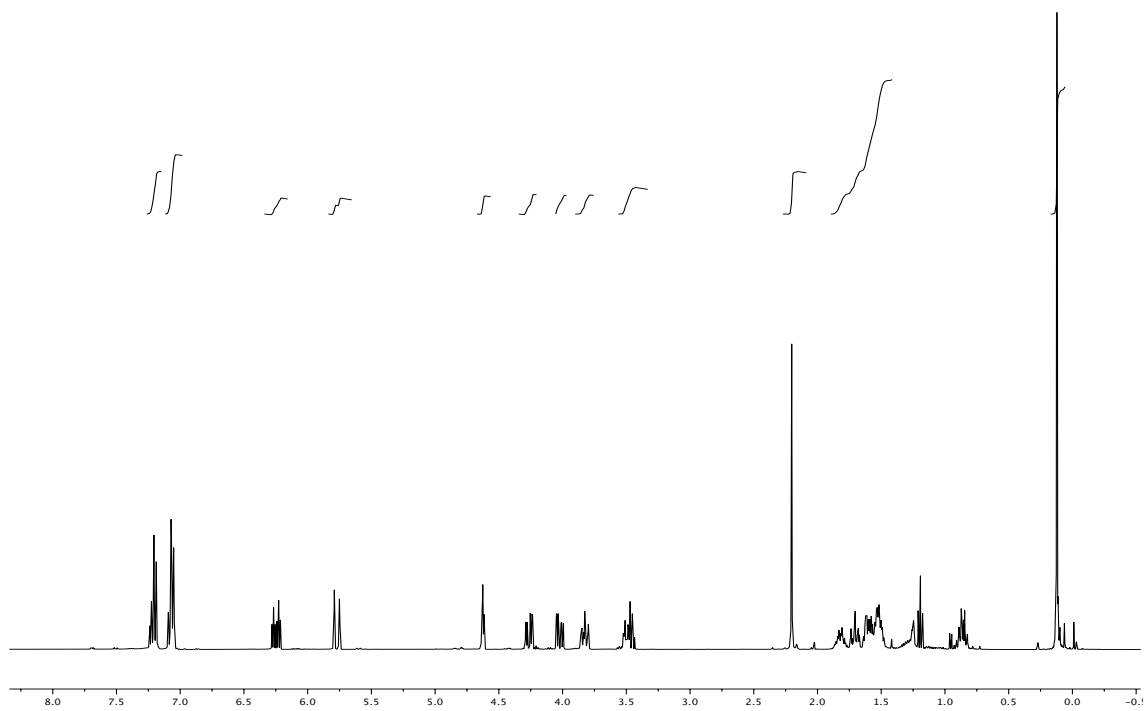
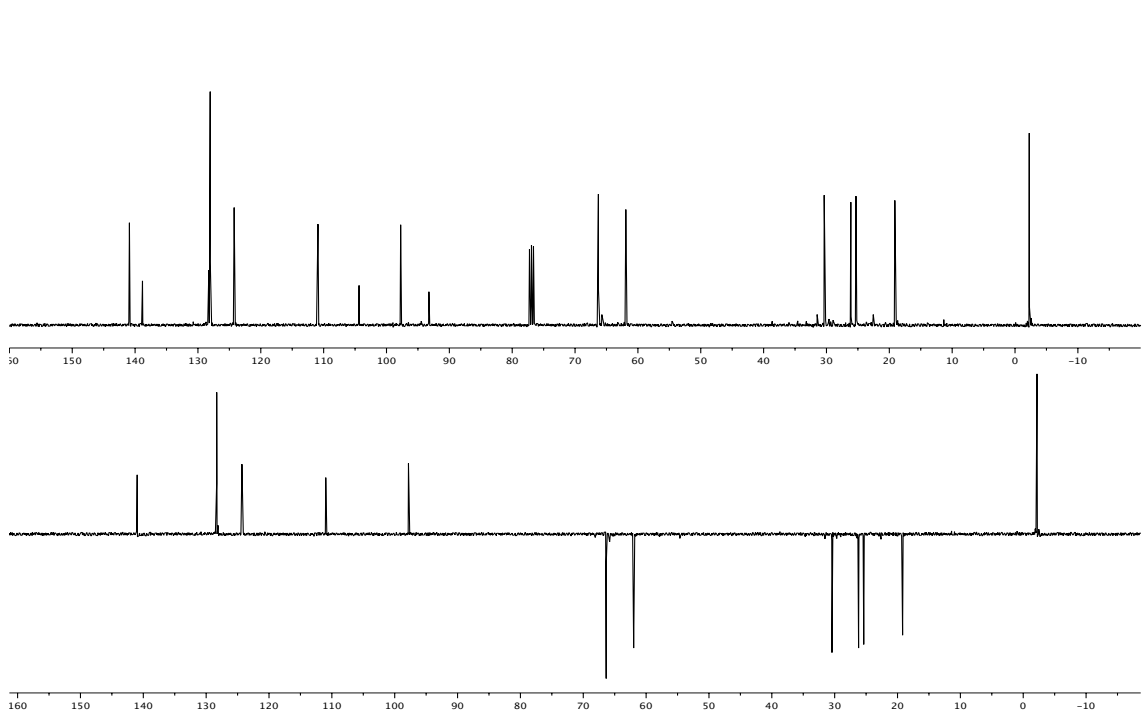
**22d**

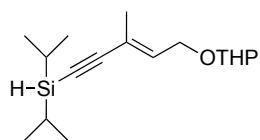
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

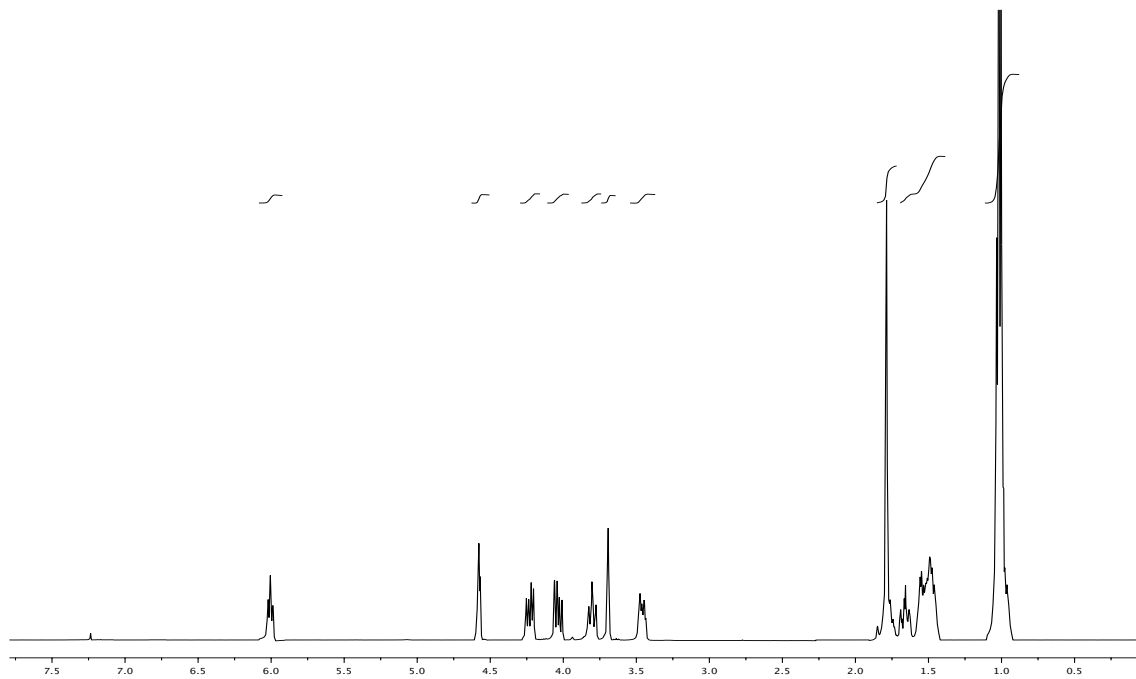


**22'd** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

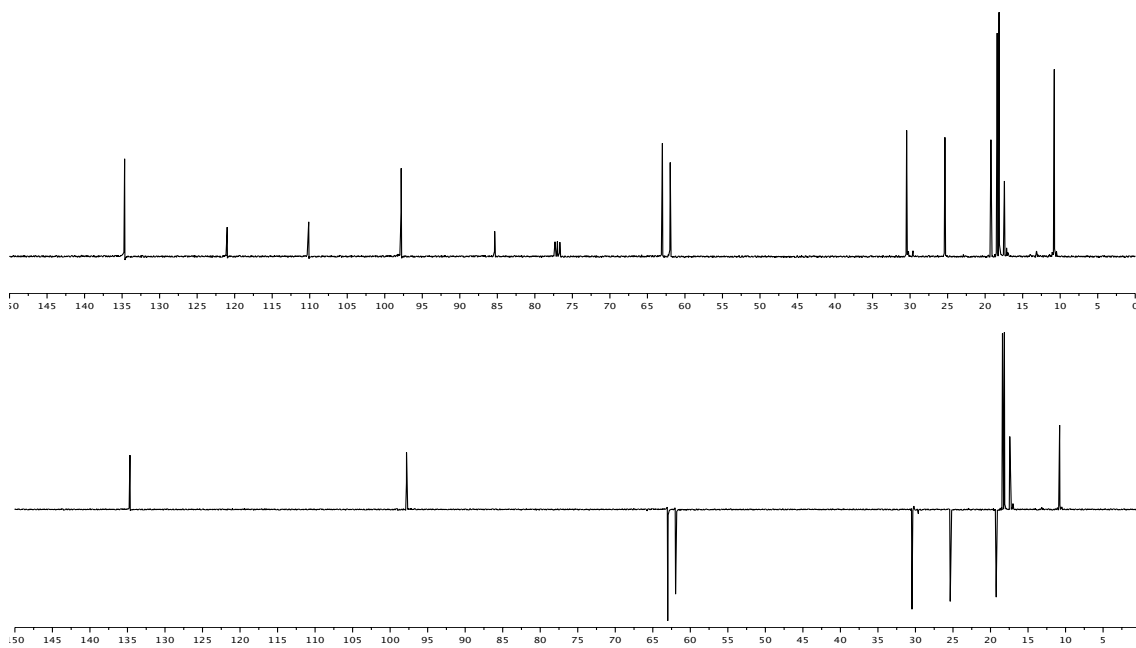


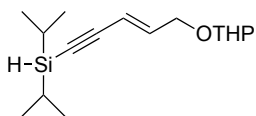
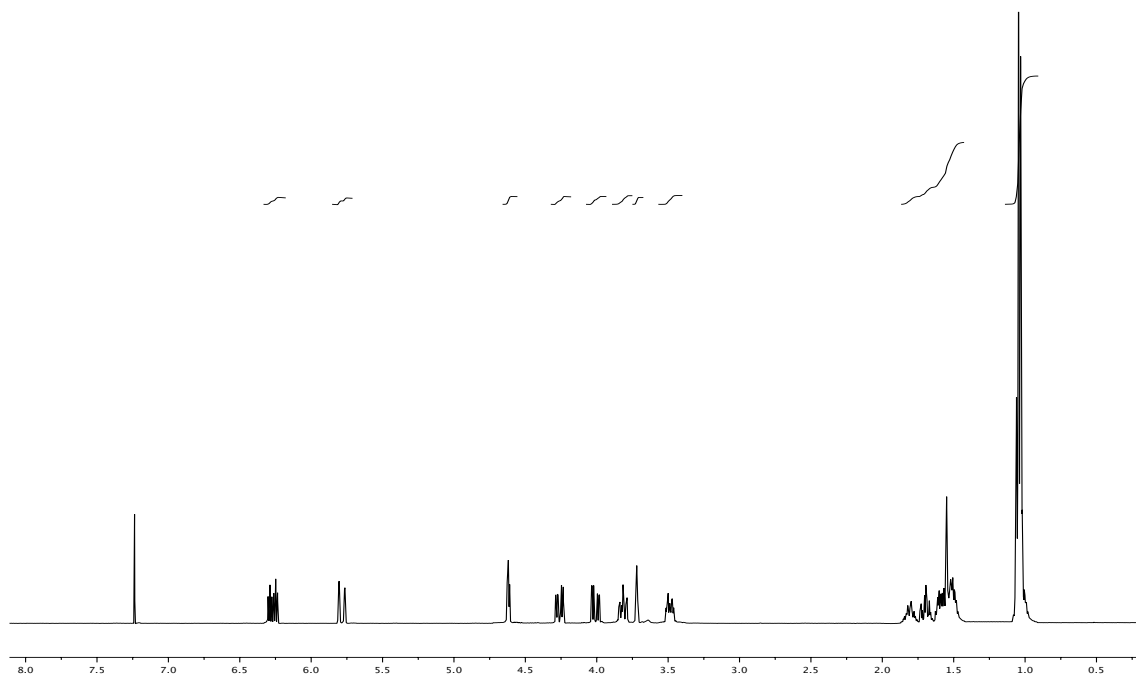
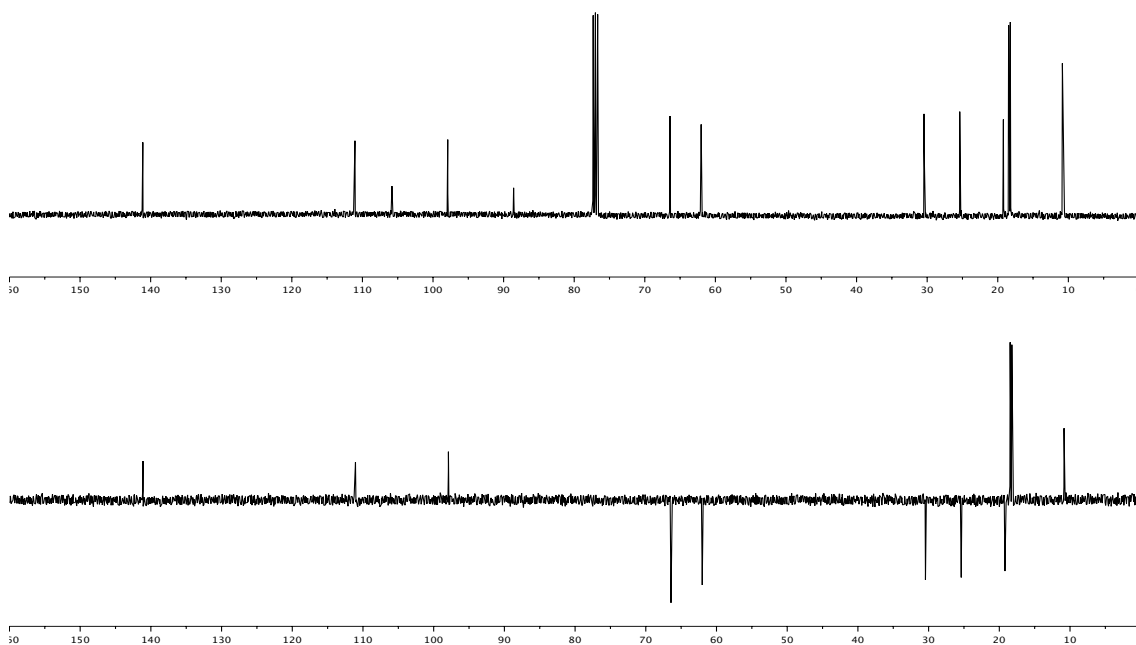
**22e**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

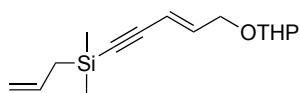
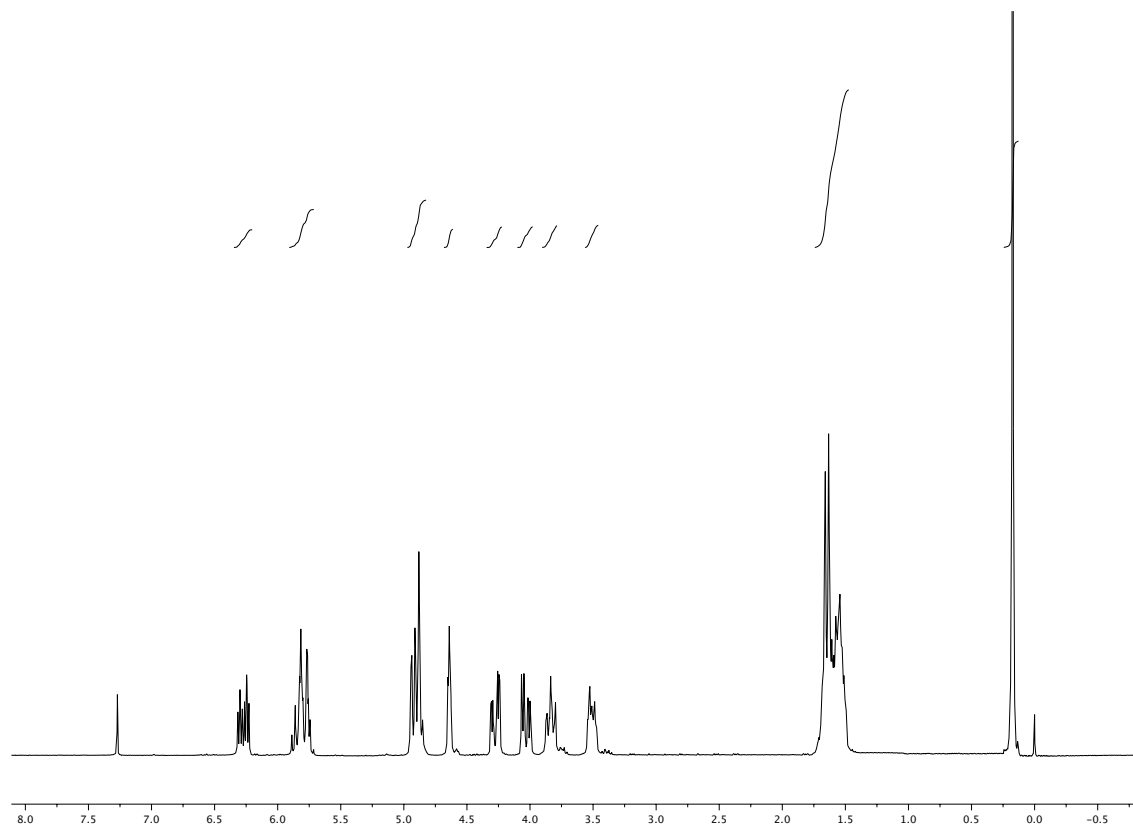


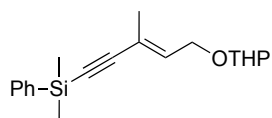
$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



**22'e** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

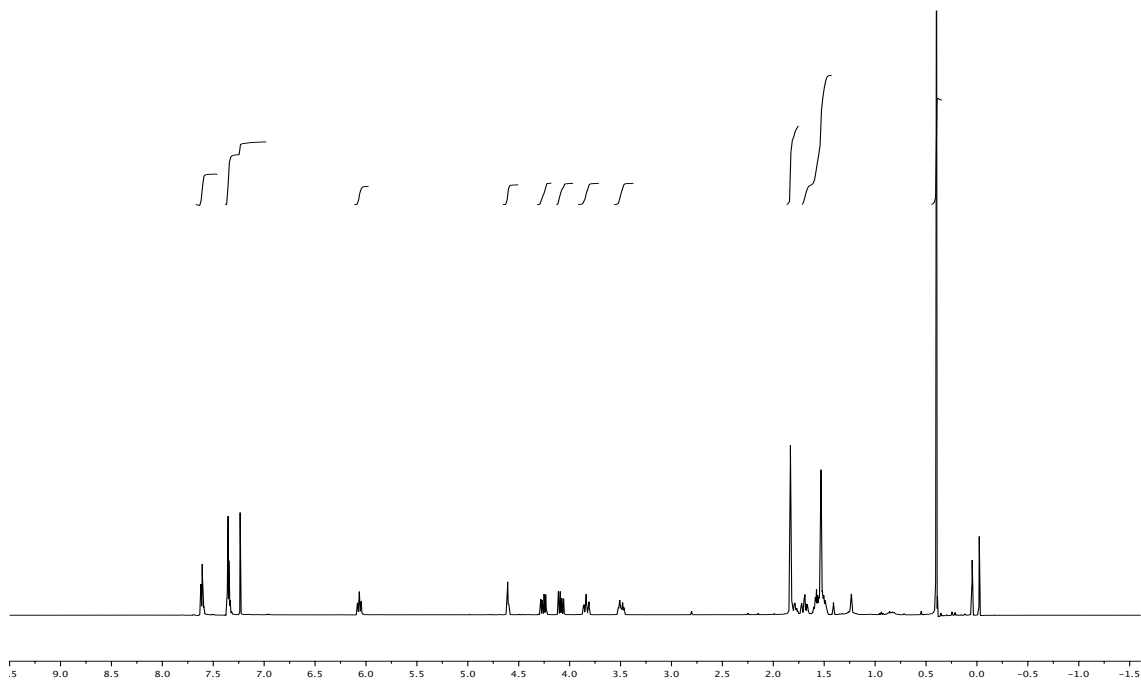


**22'f** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

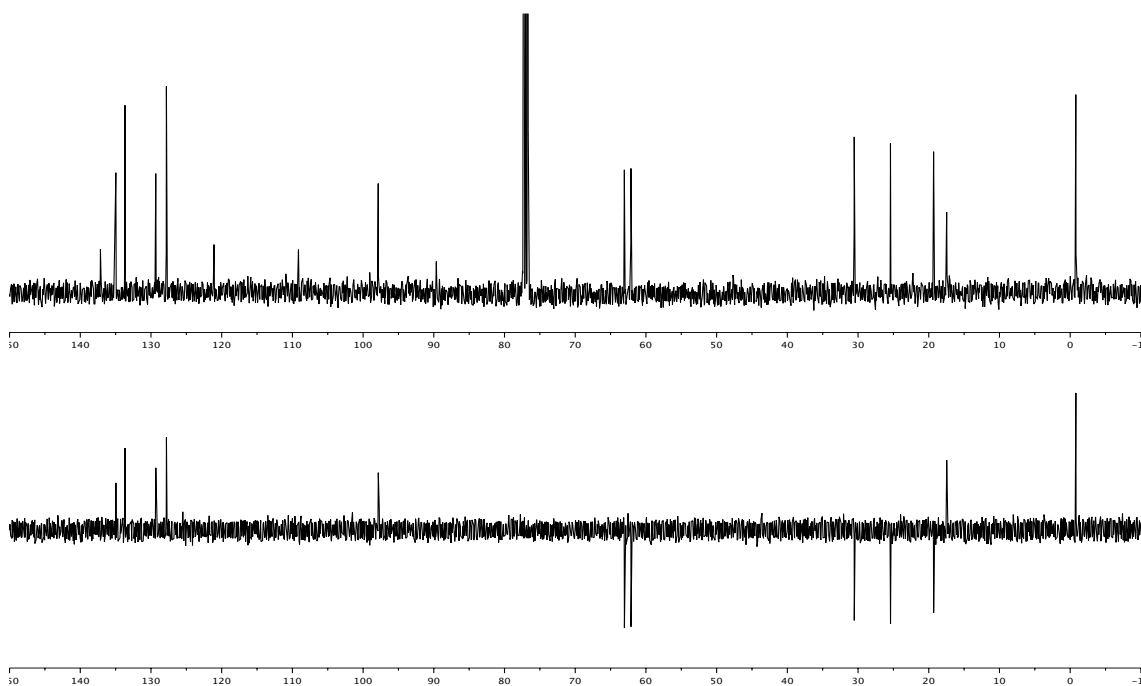


**22g**

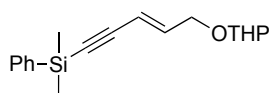
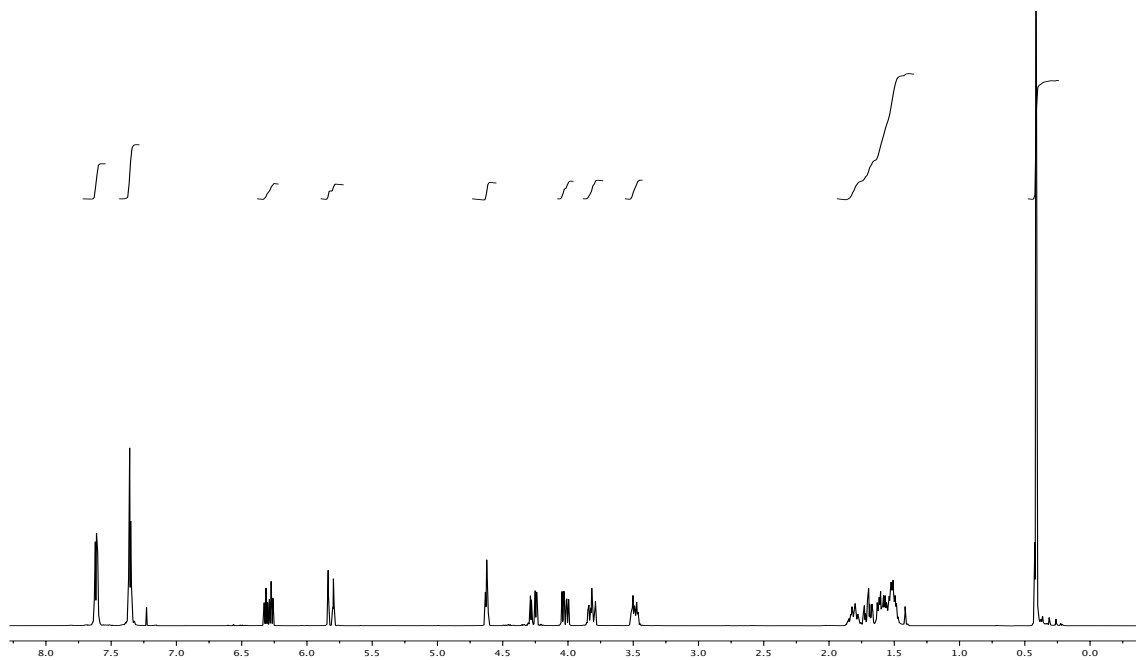
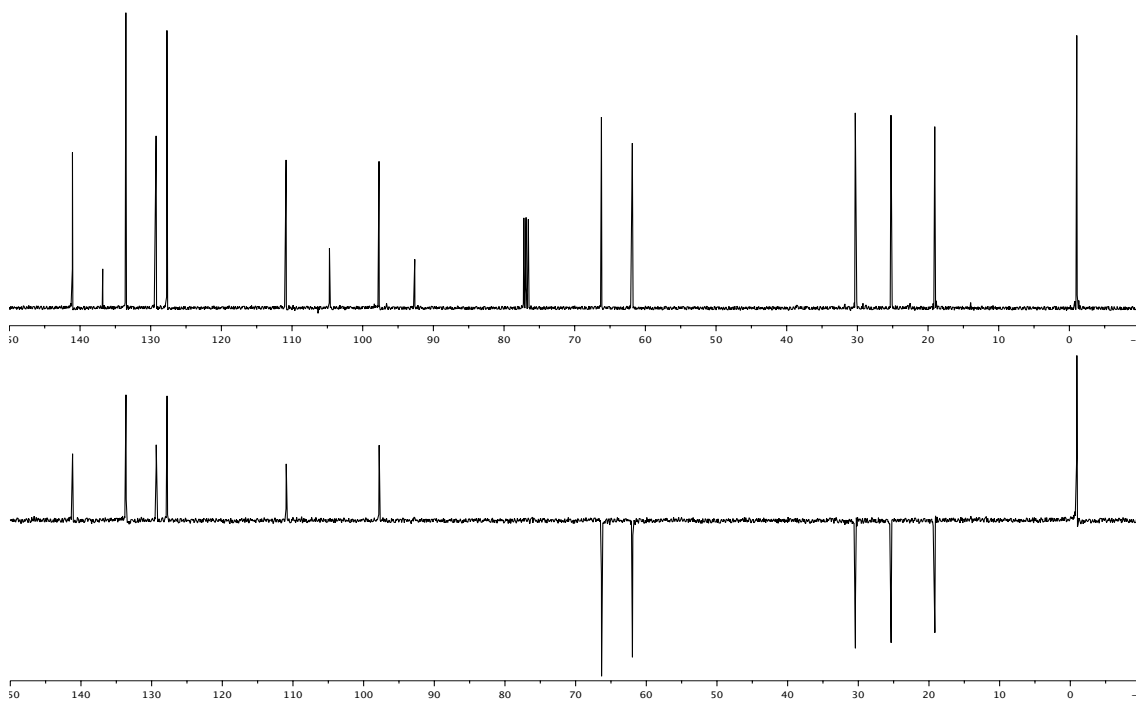
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

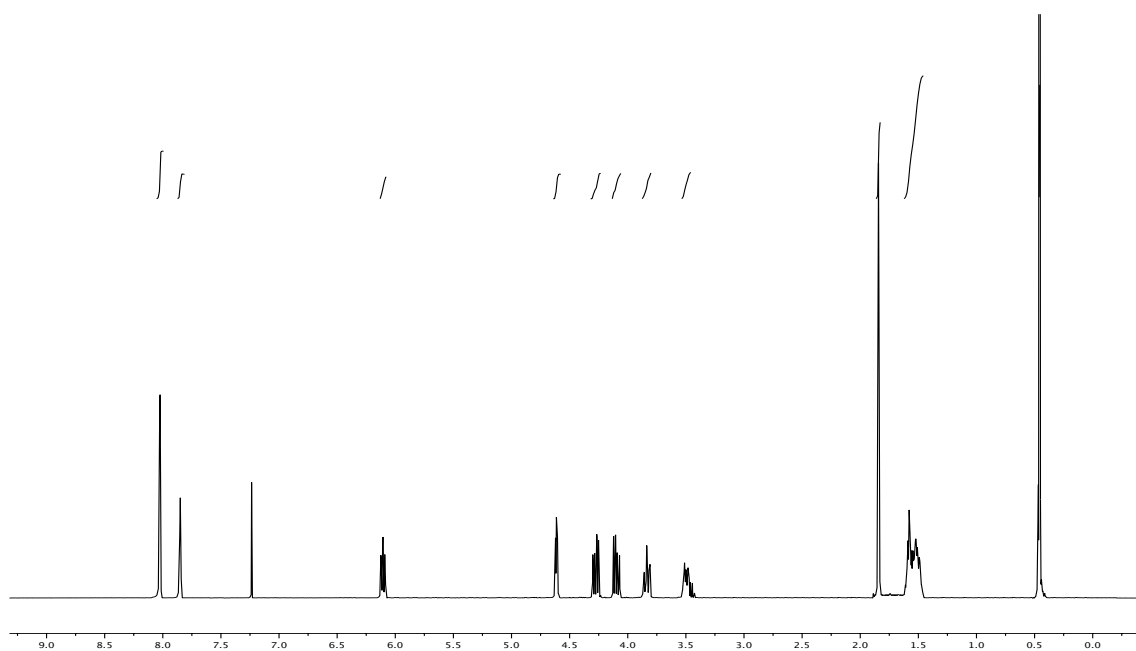
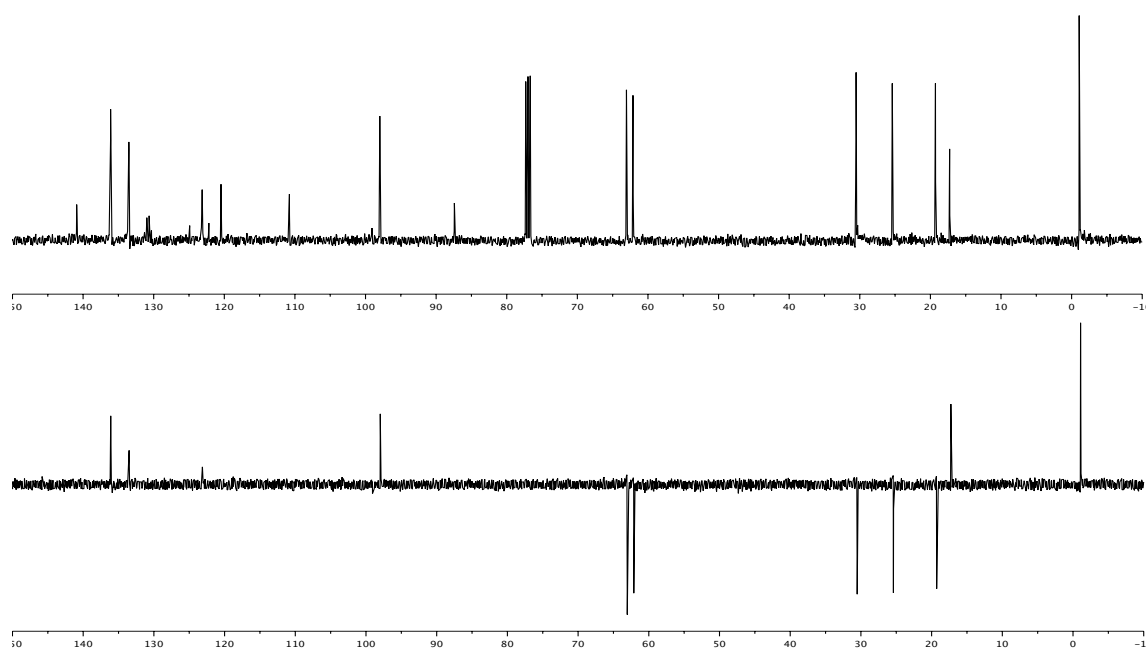


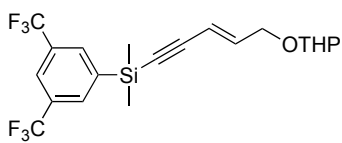
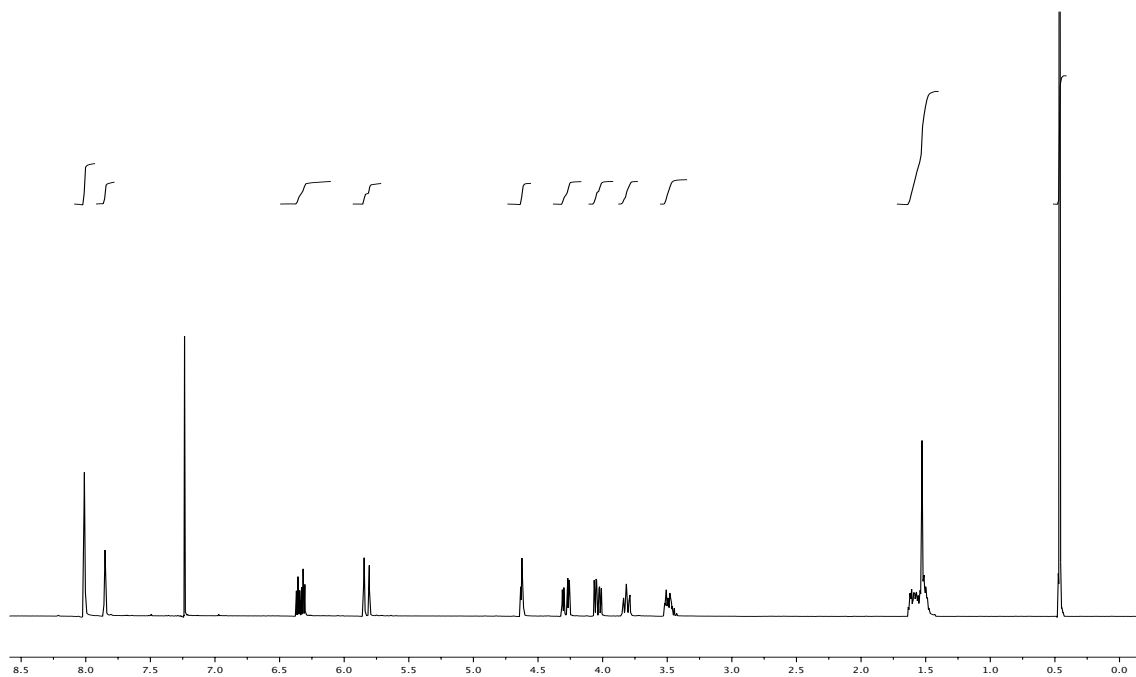
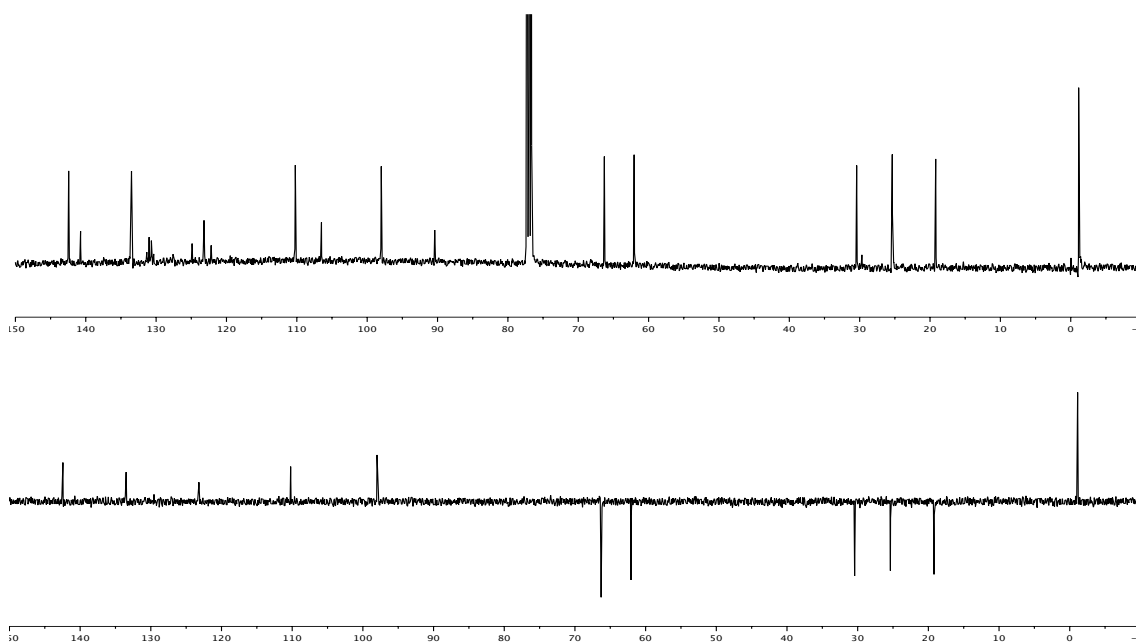
$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

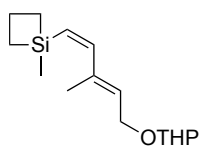




**22'g** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

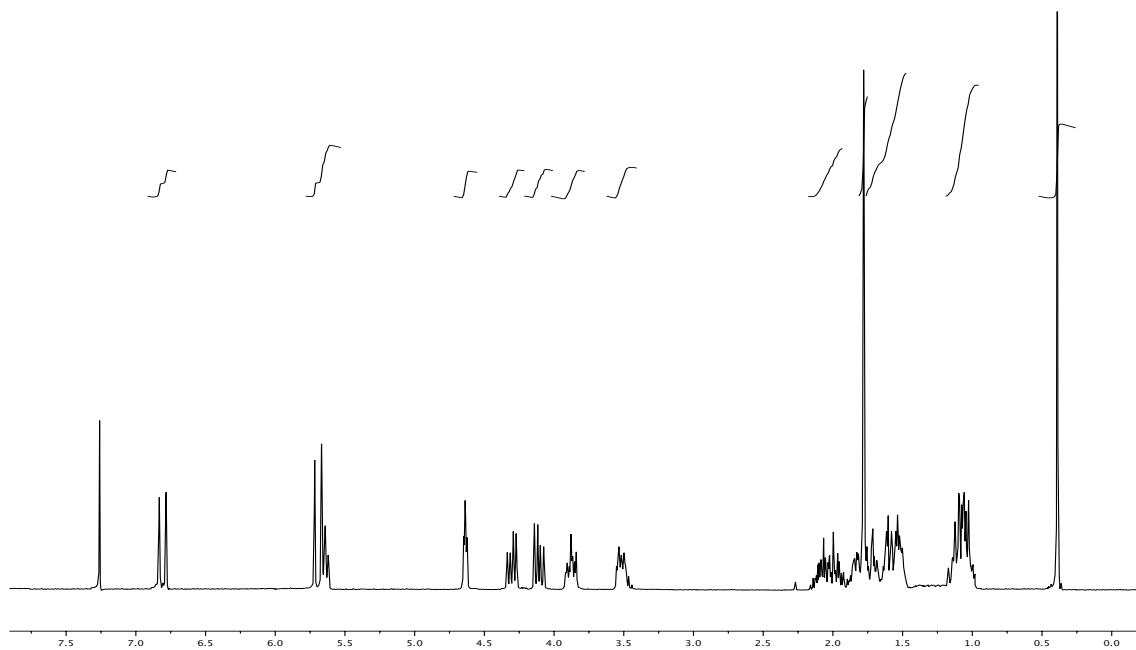
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

**22'h** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

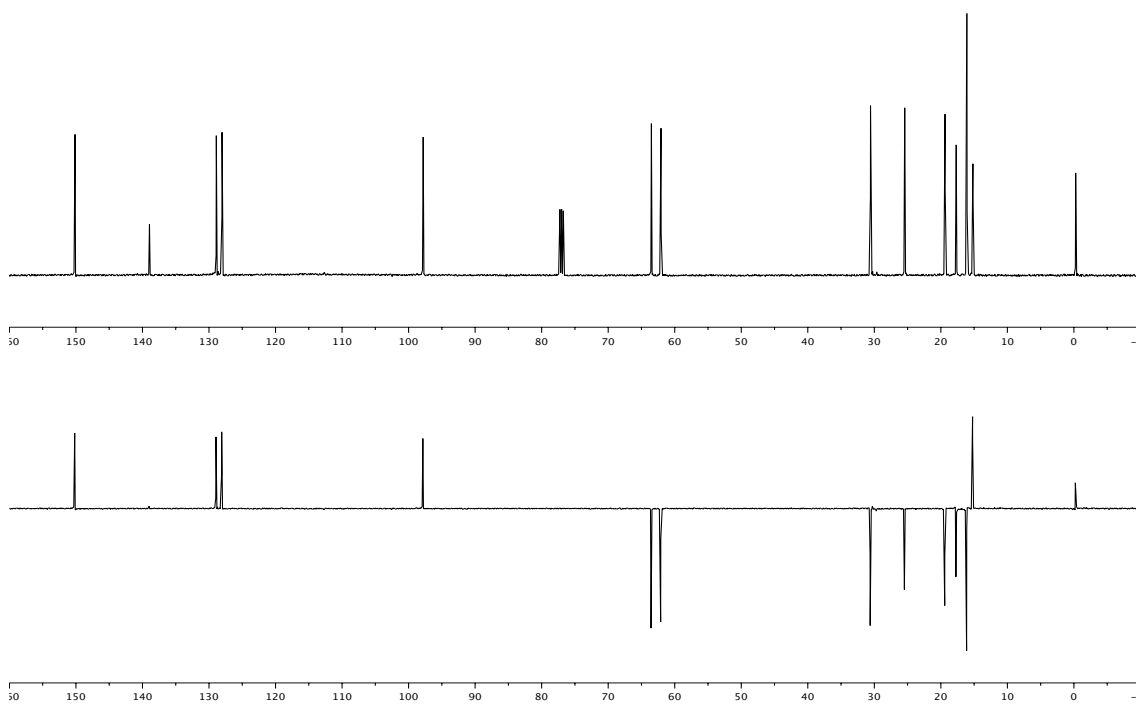


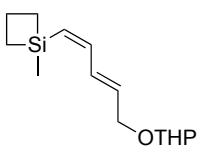
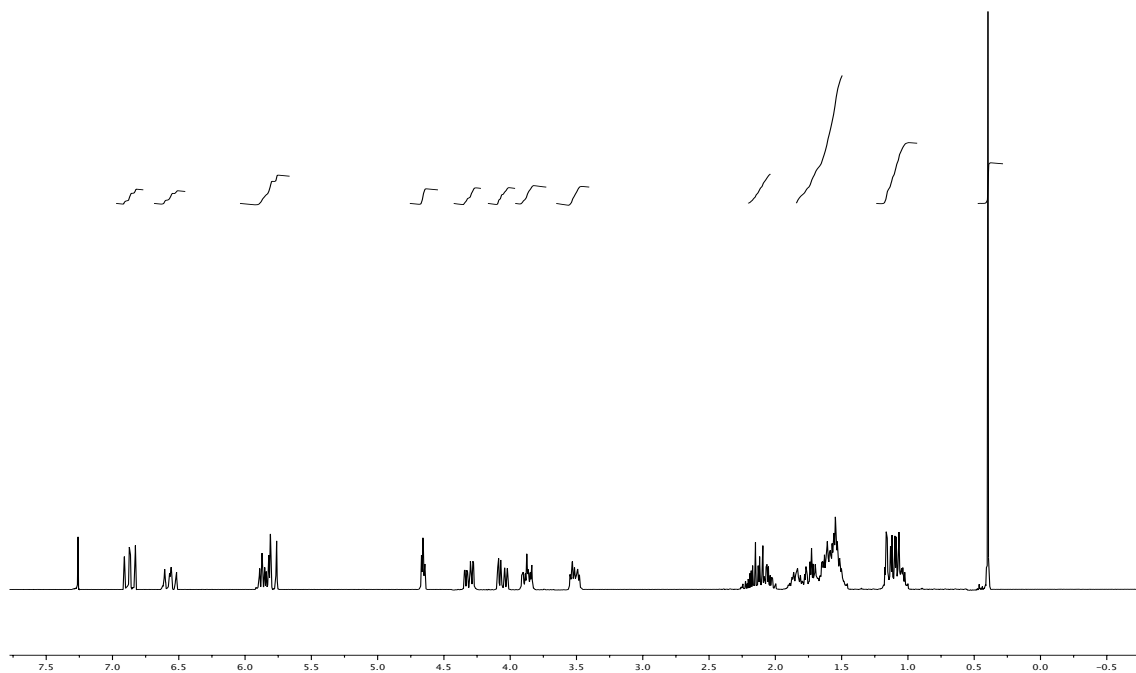
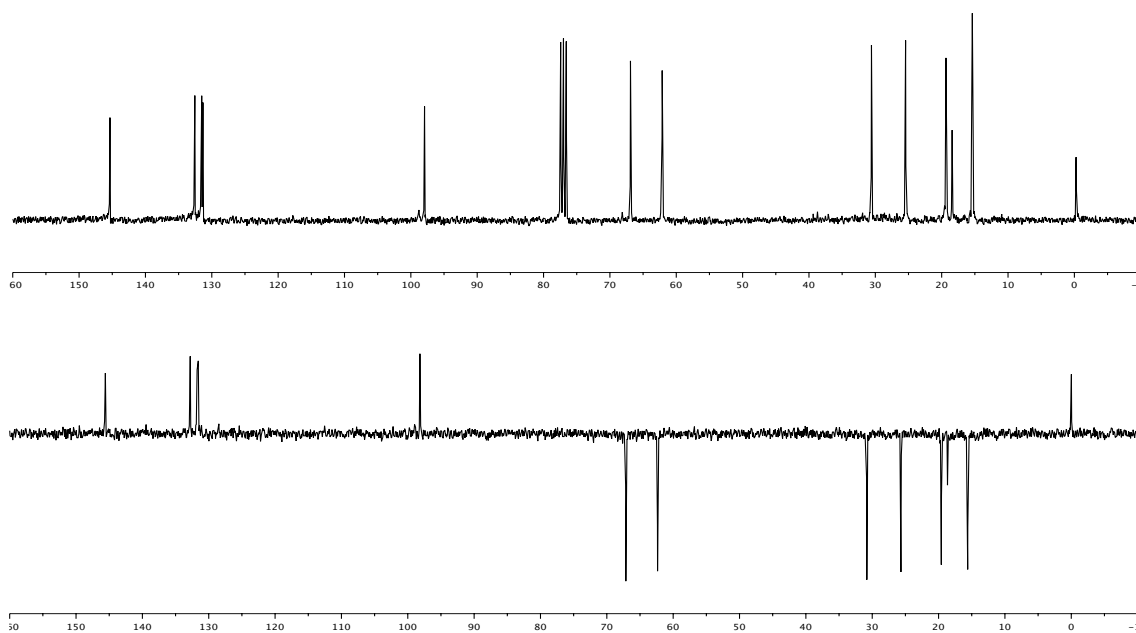
**17c**

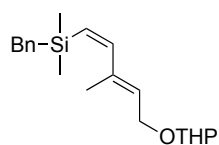
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

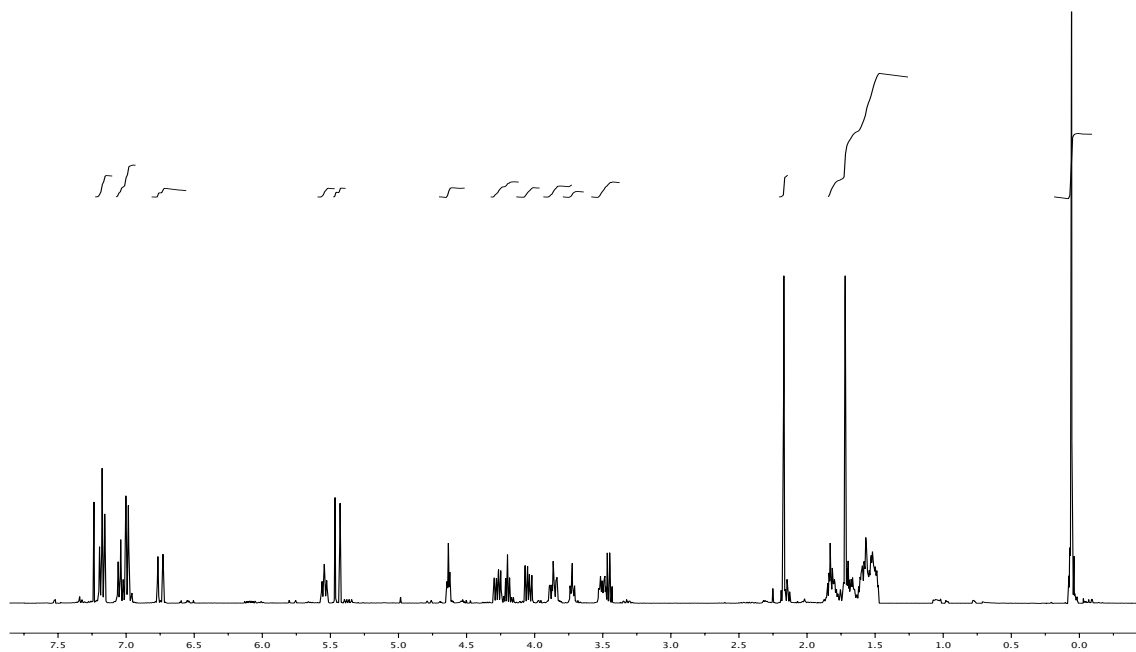


**17c** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

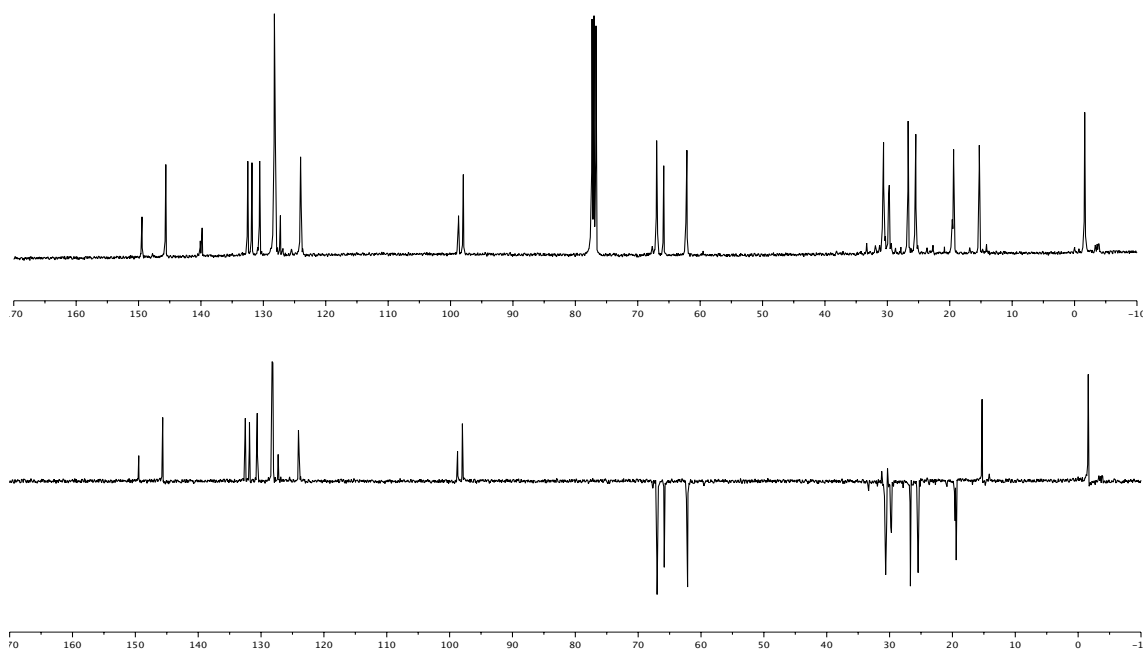


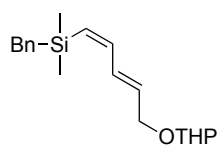
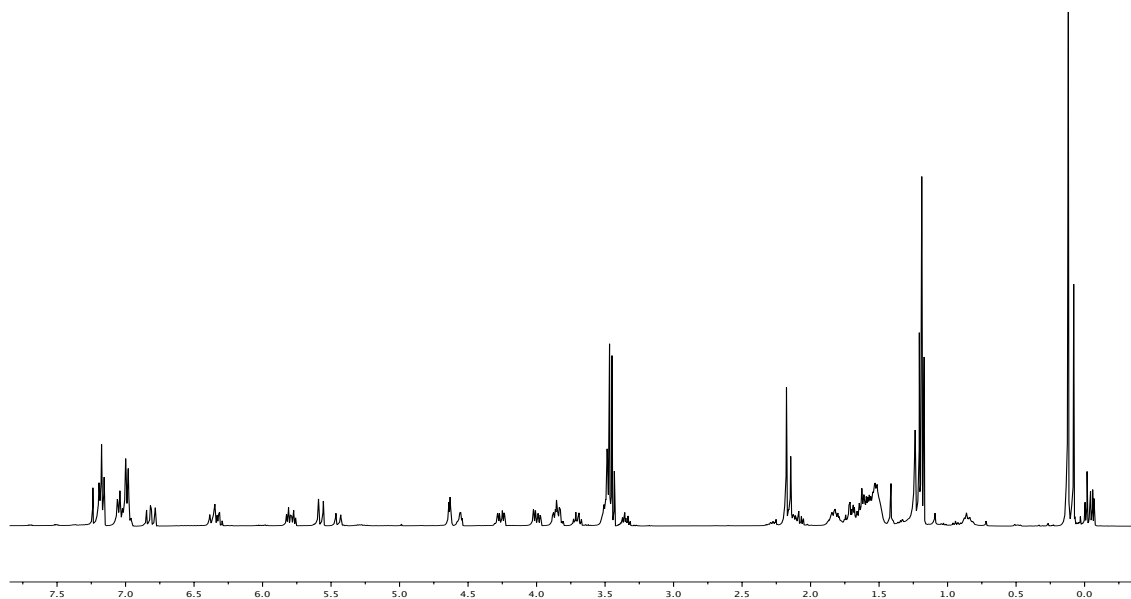
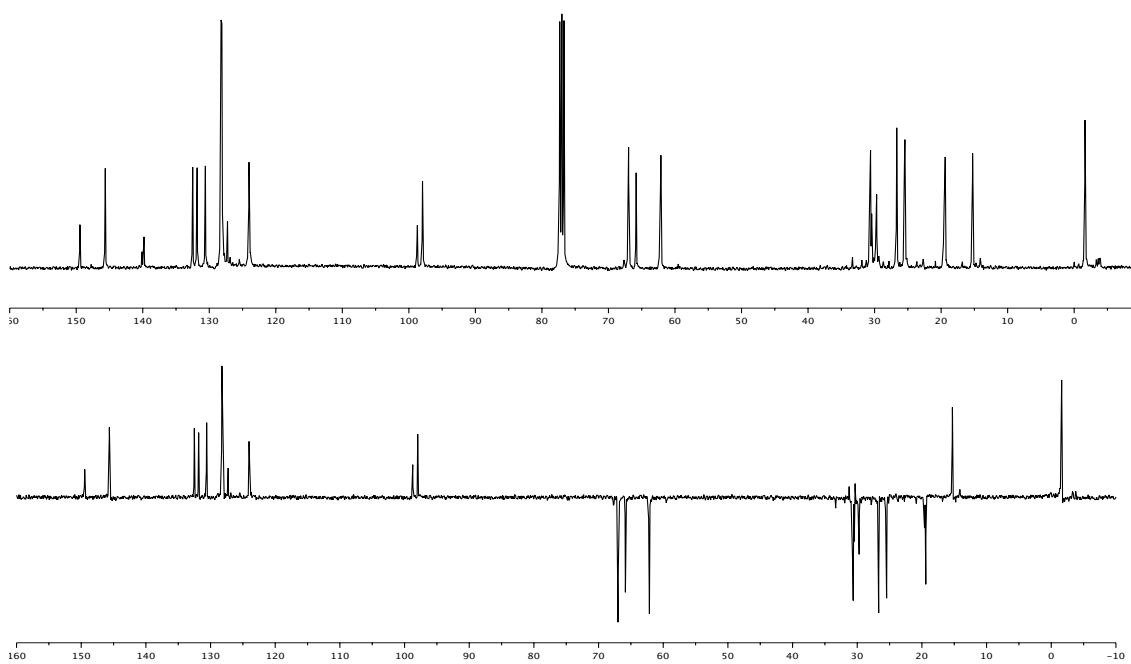
**17d**

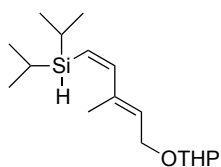
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

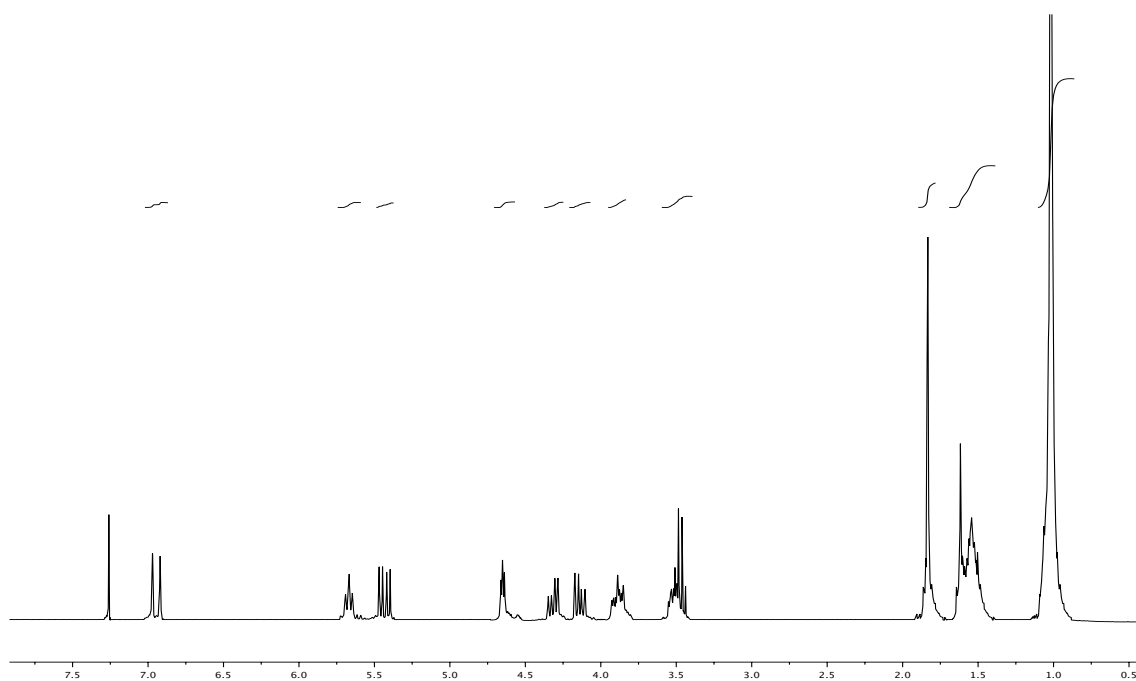


**17'd** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

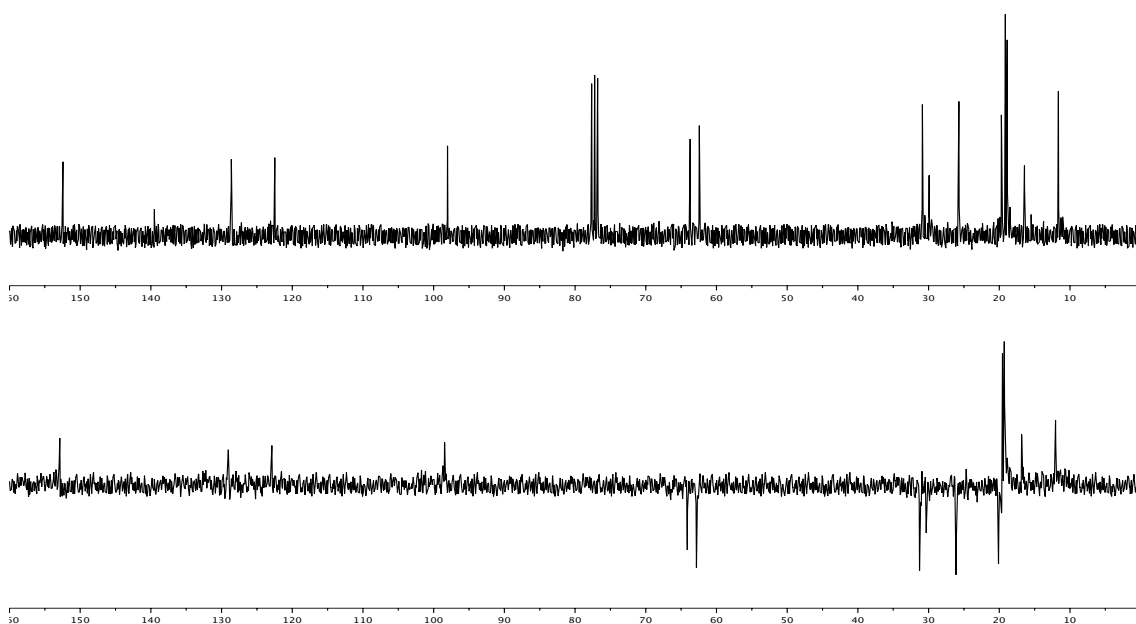


**17e**

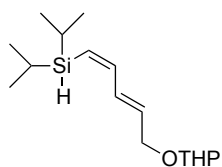
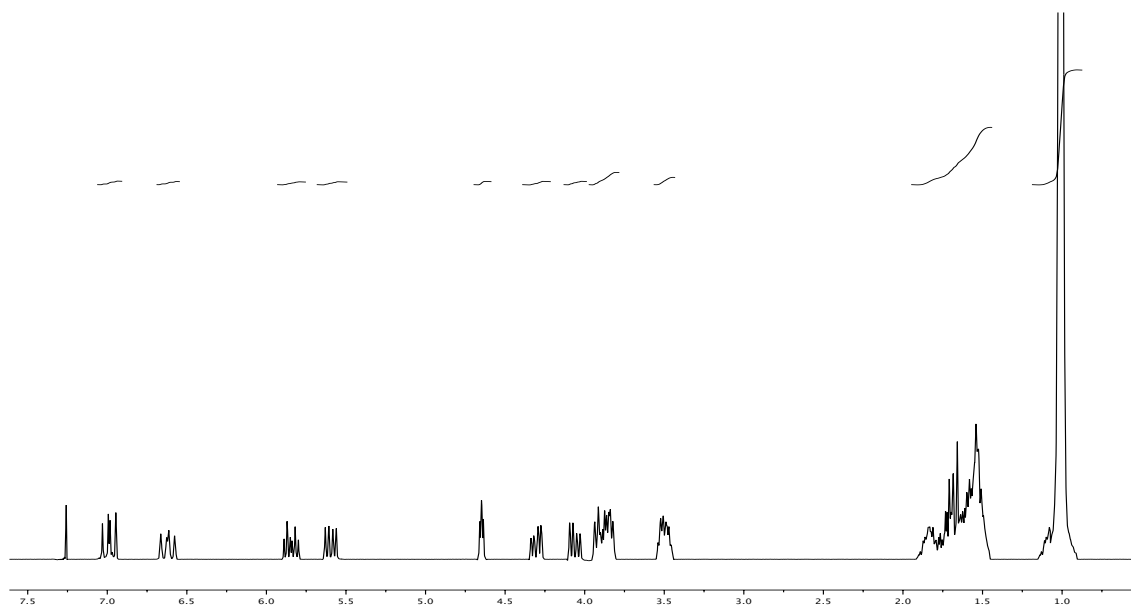
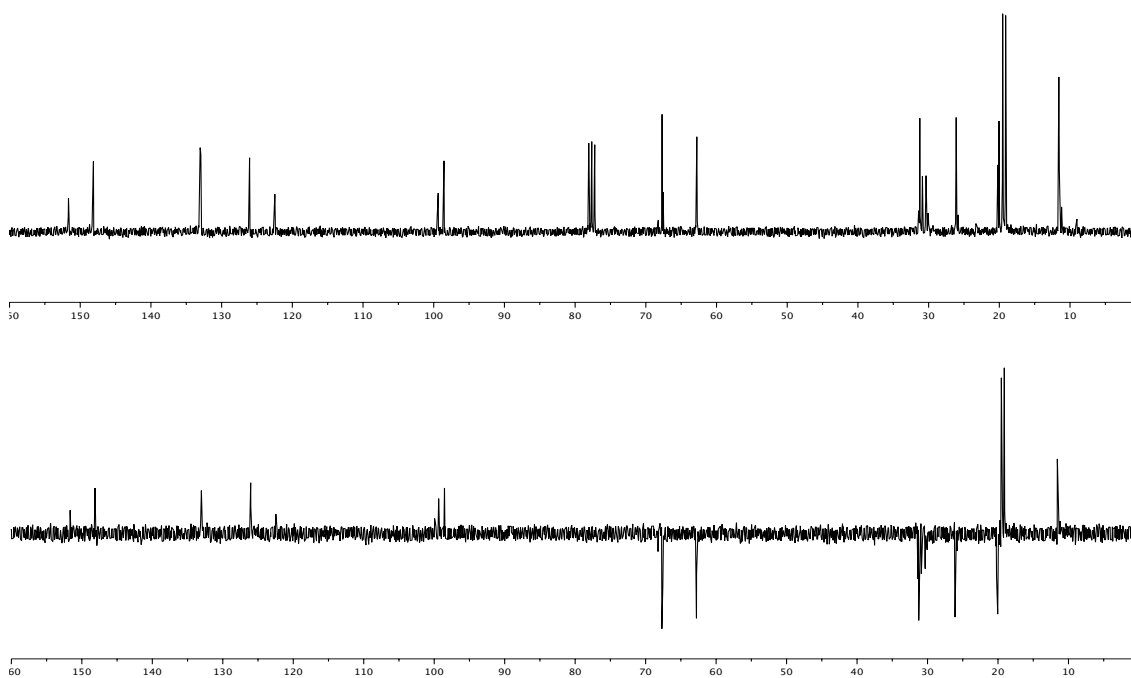
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

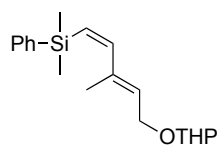


$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



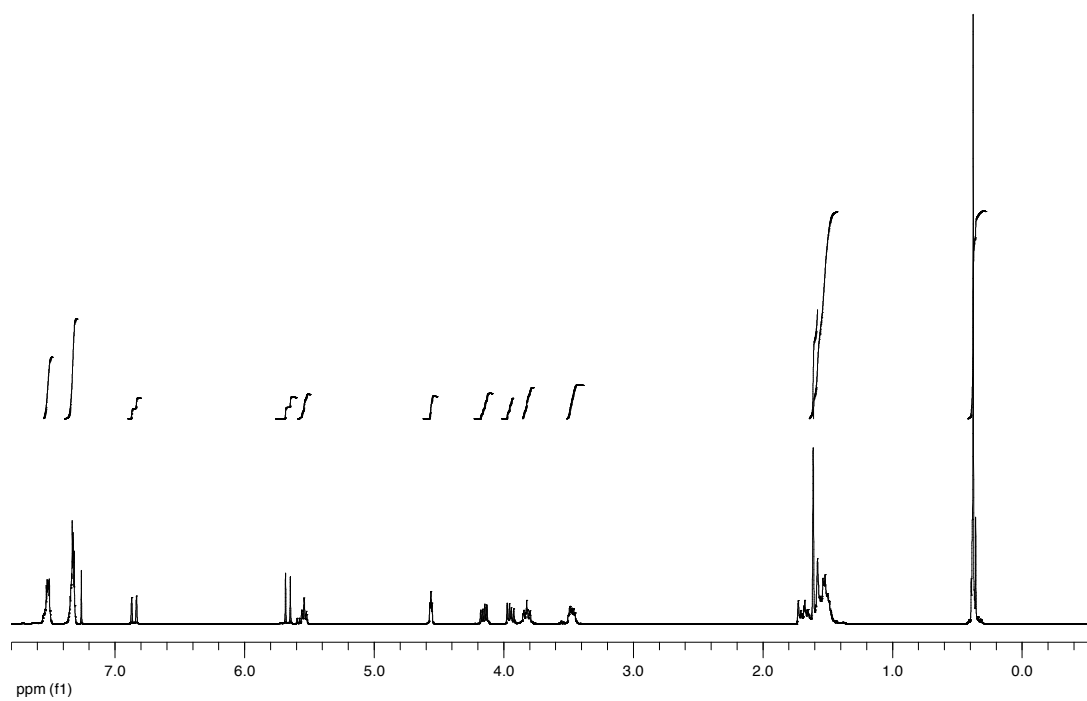


**17'e** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

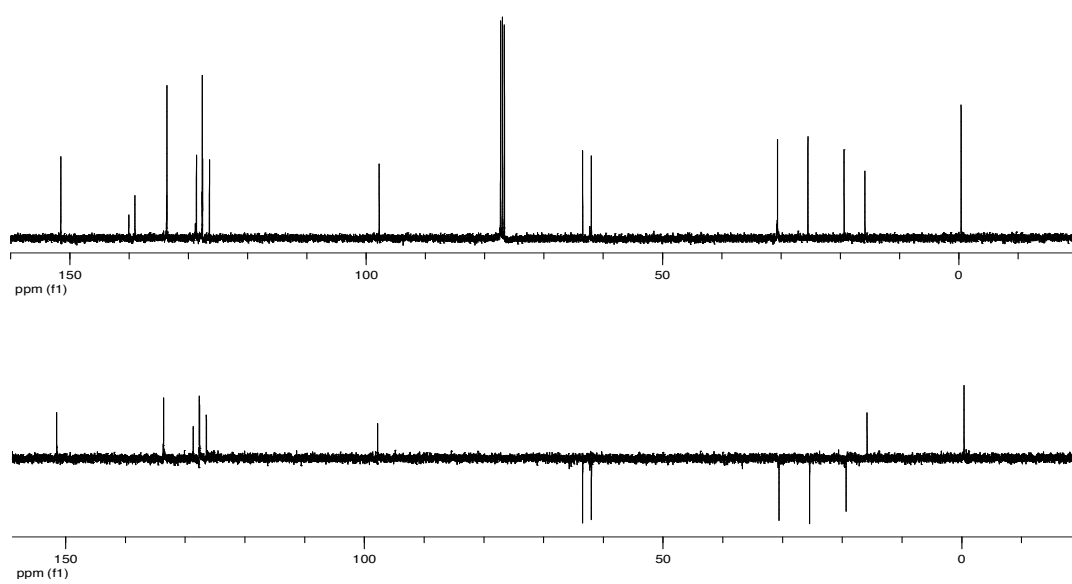


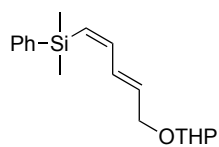
**17g**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

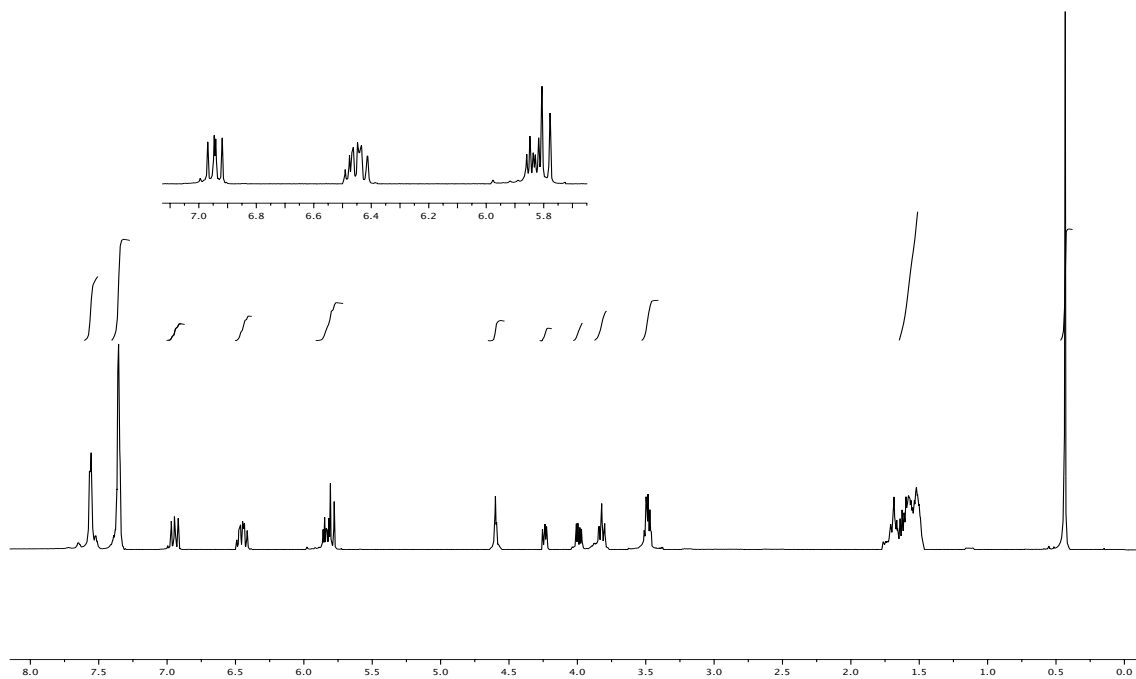
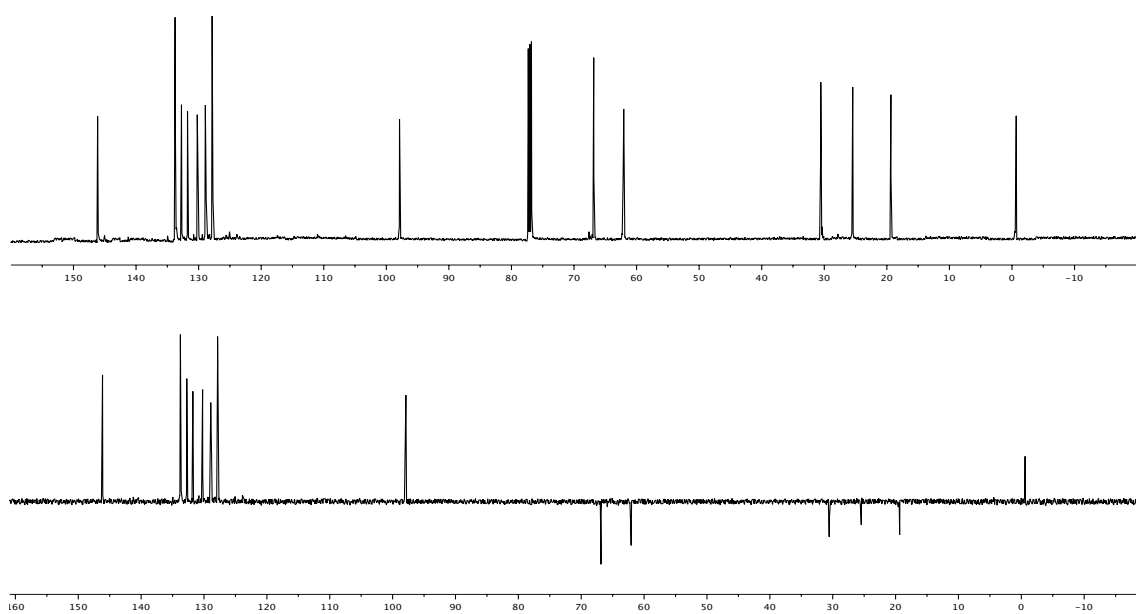


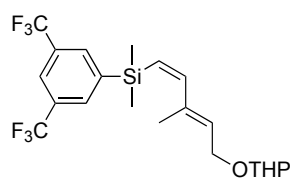
$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )





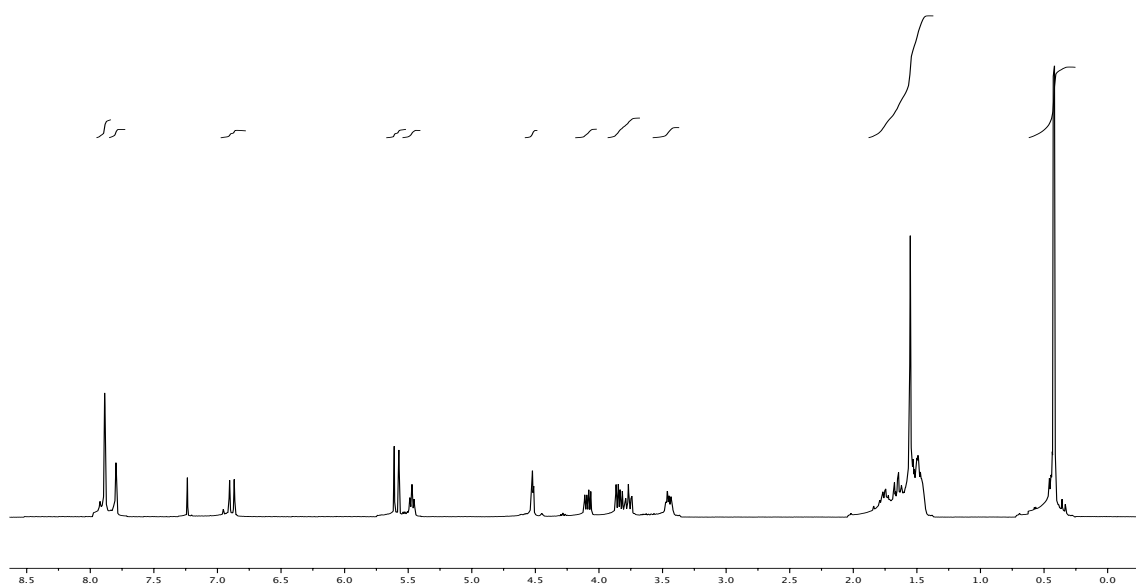
17'g

 $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

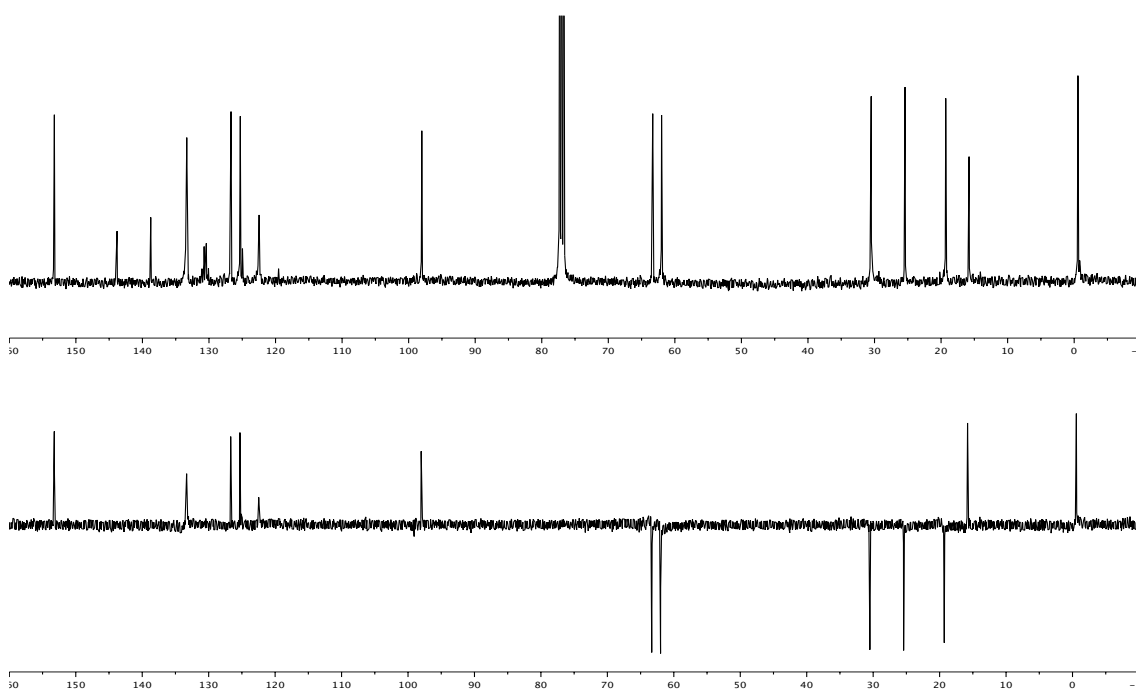


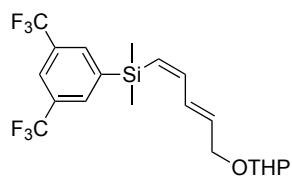
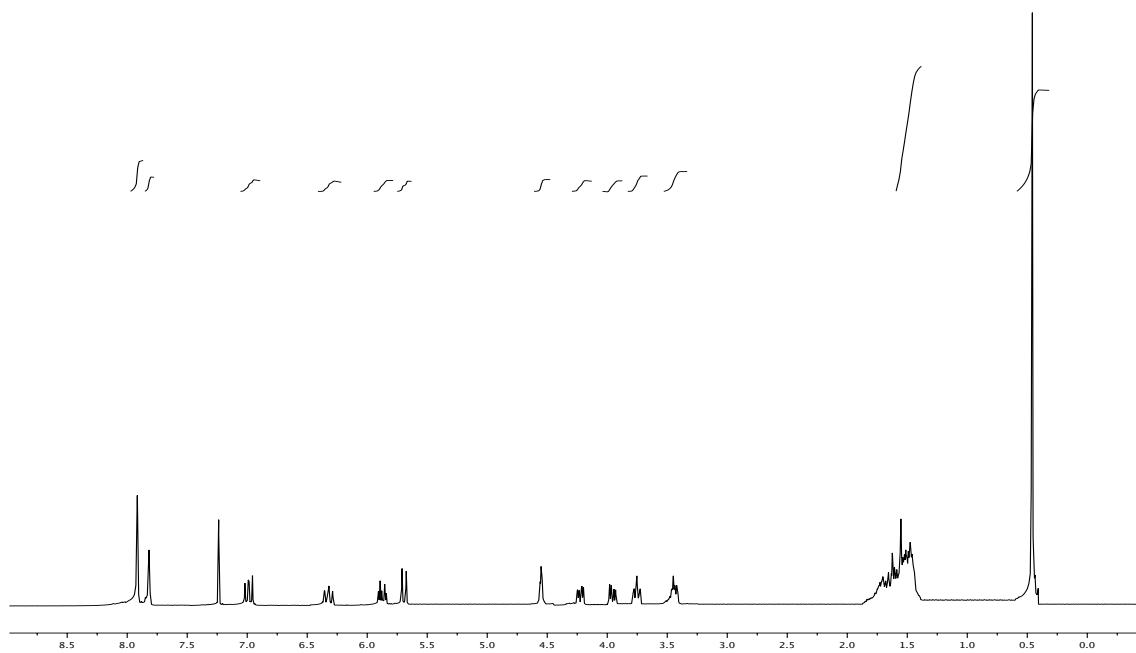
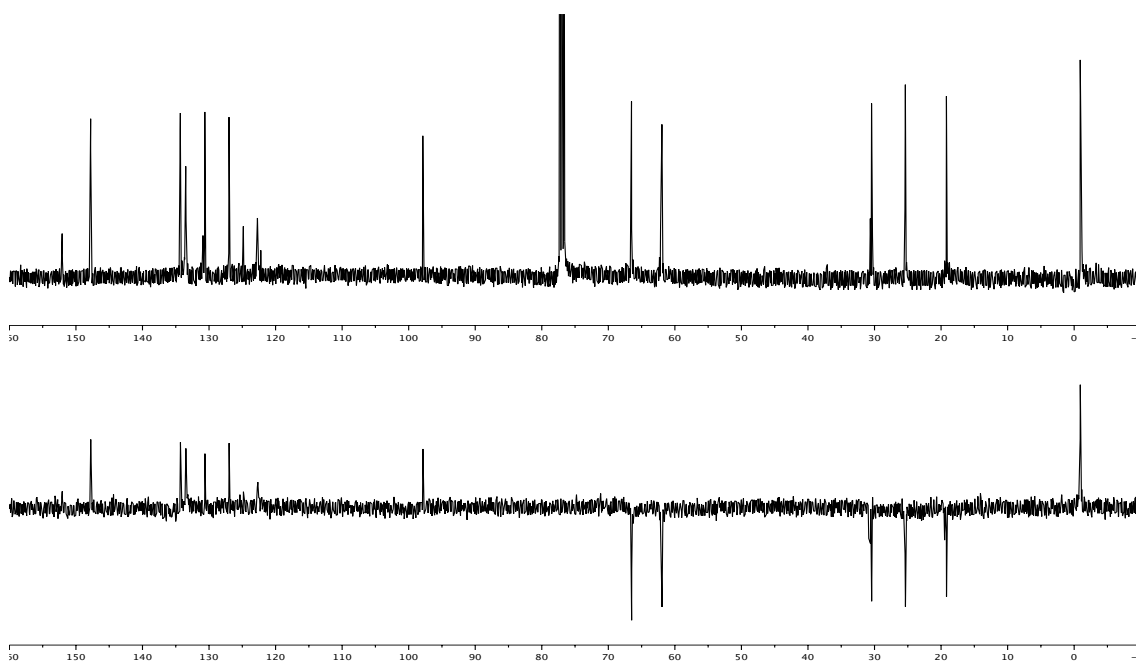
**17h**

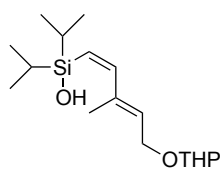
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

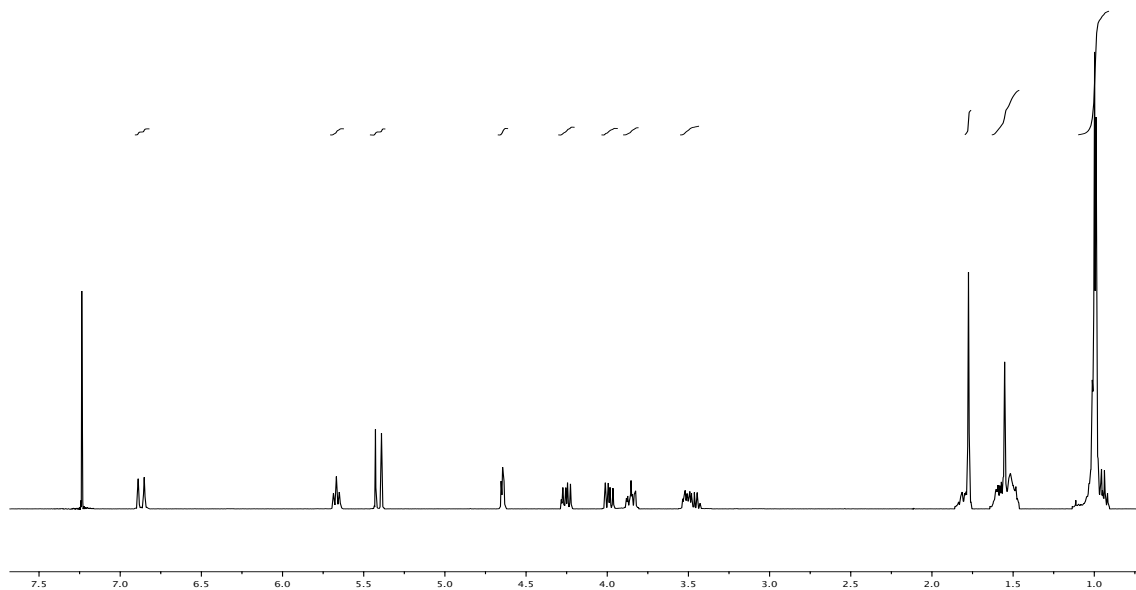


**17'h** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

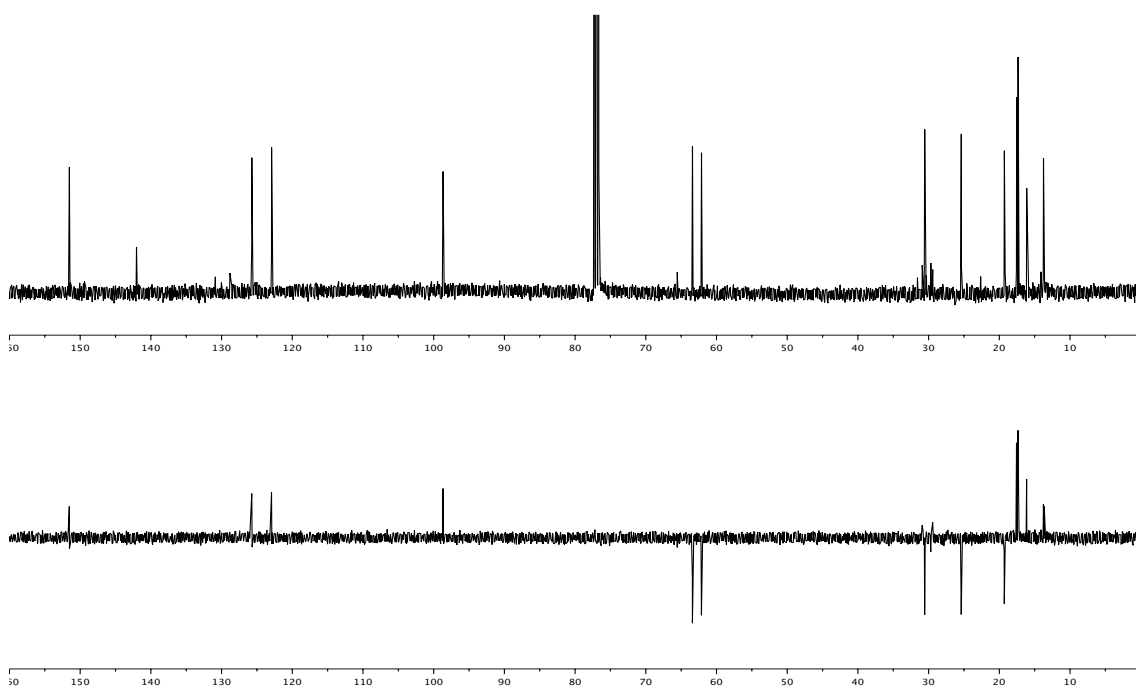


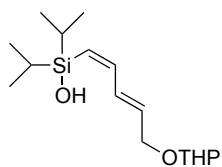
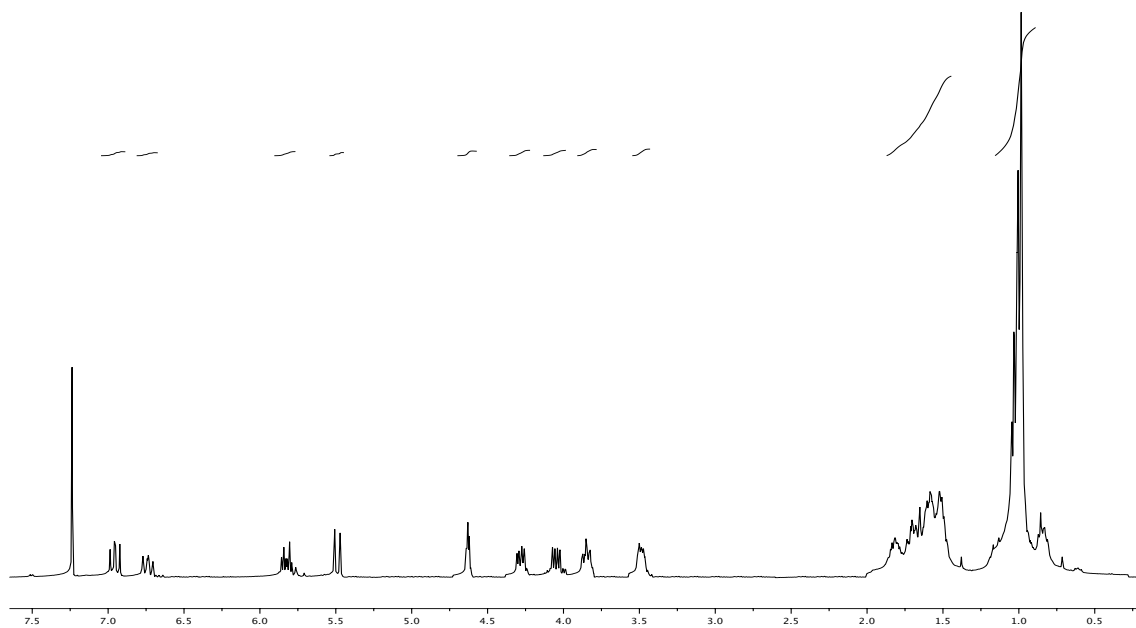
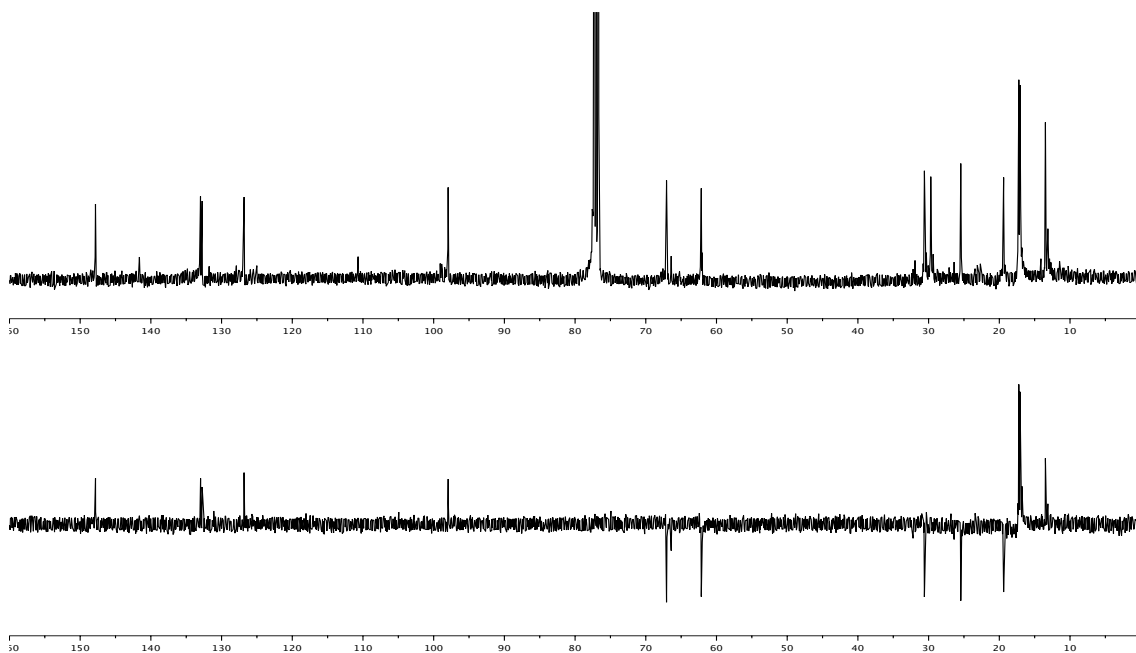
**17b**

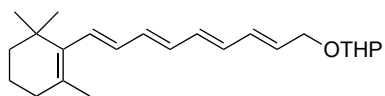
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

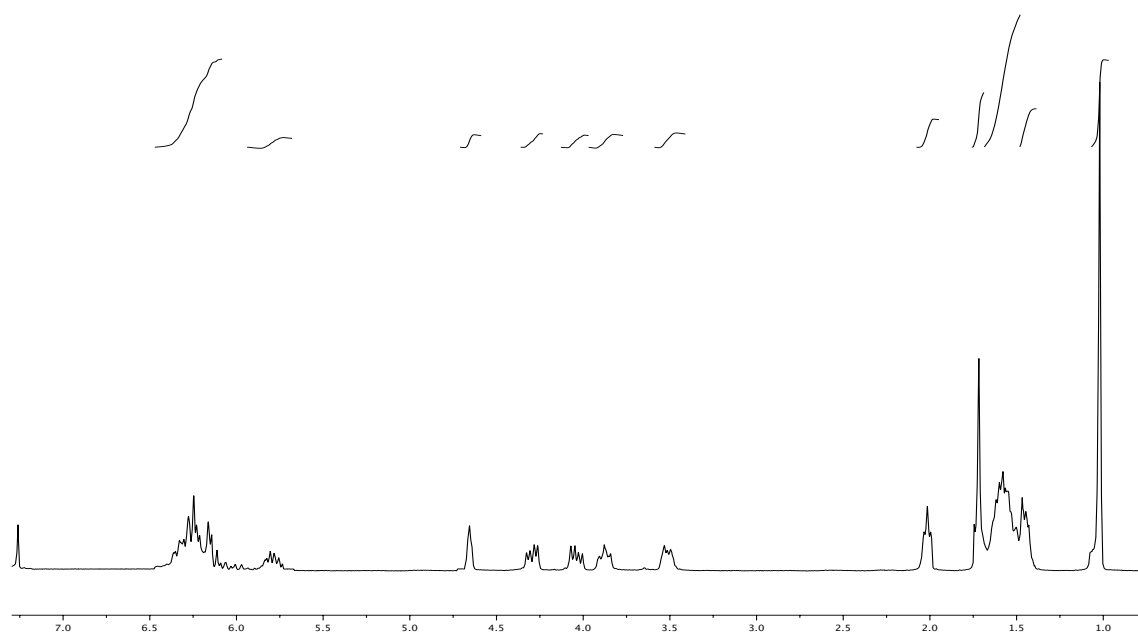


**17'b** $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

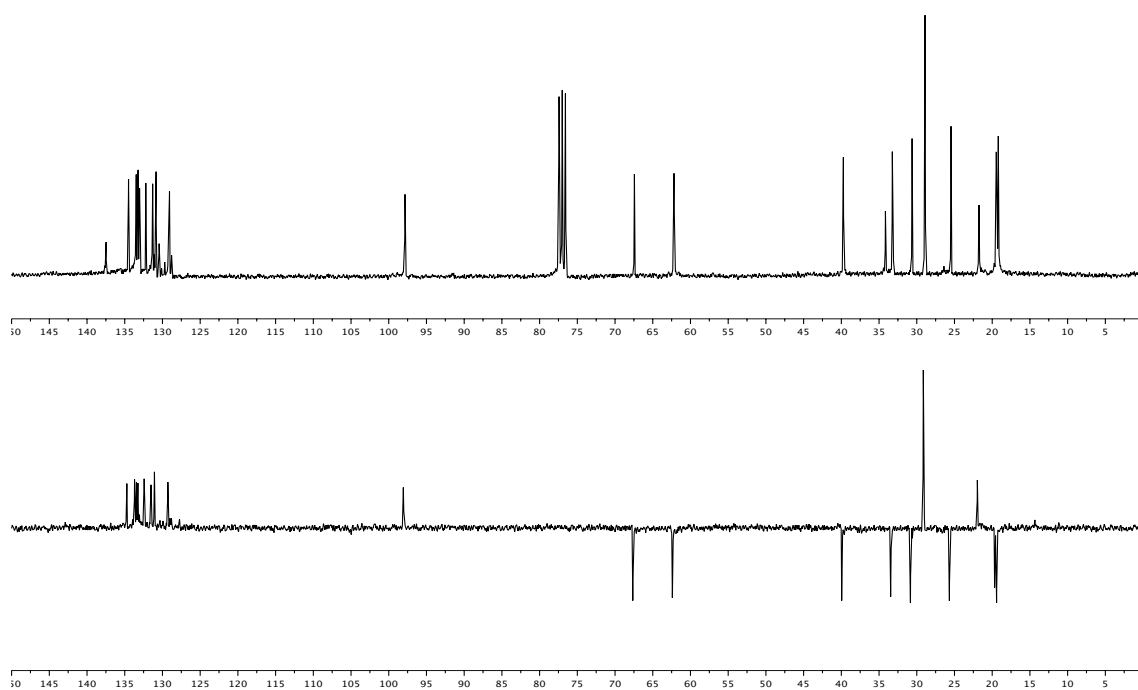


9

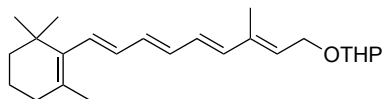
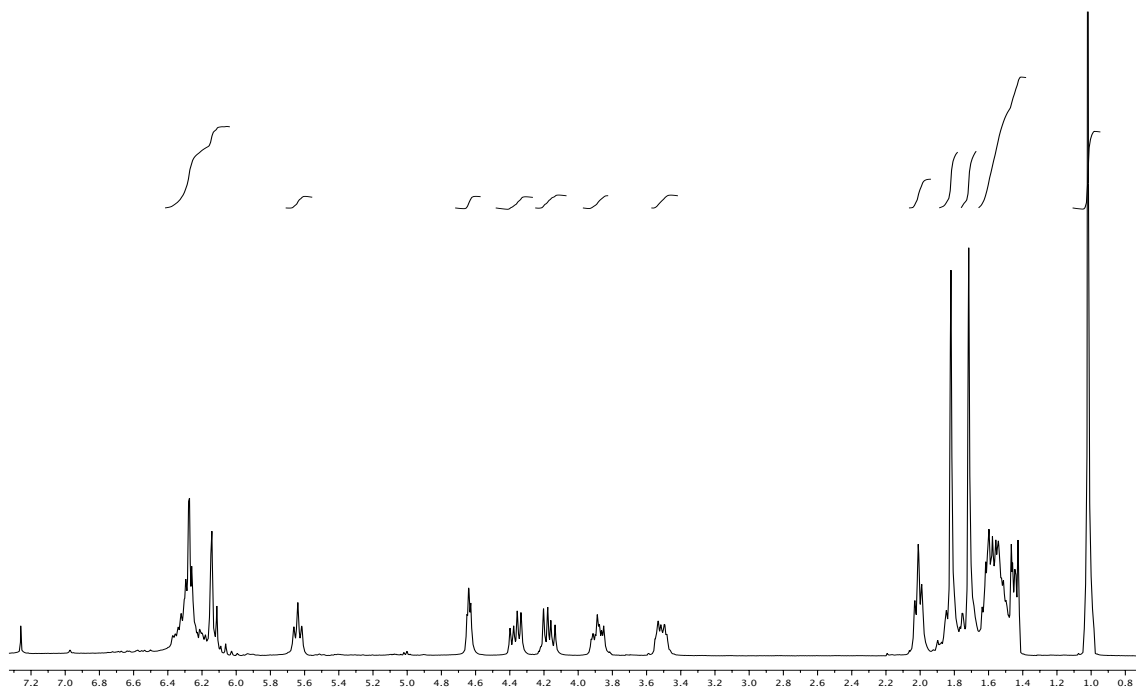
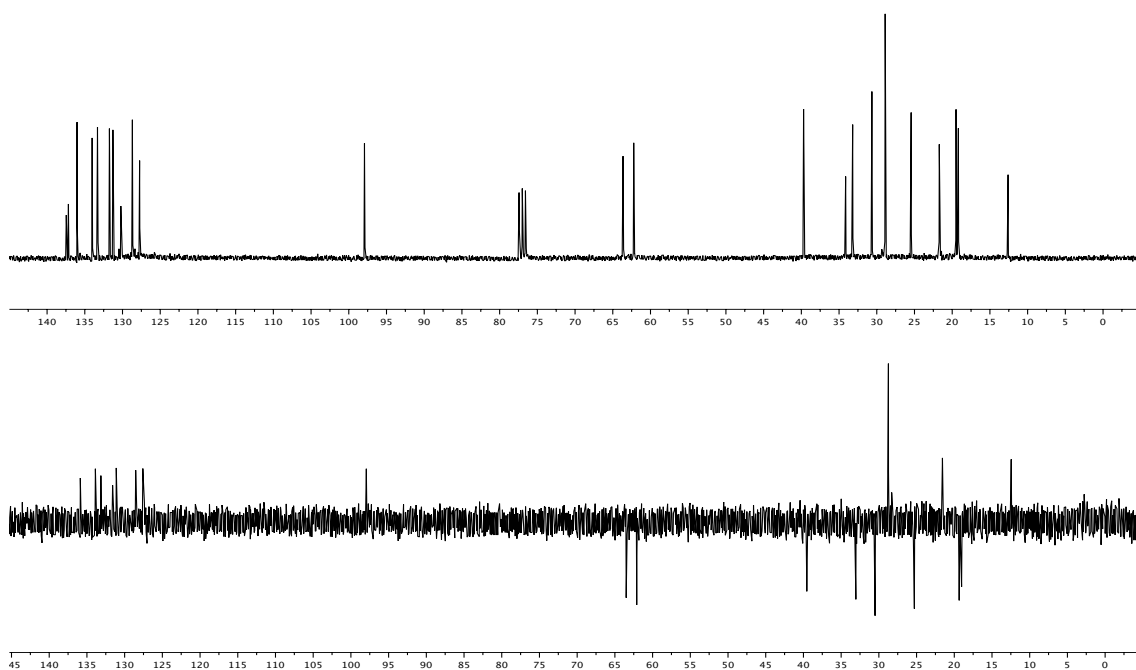
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

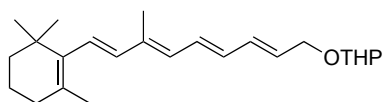


$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



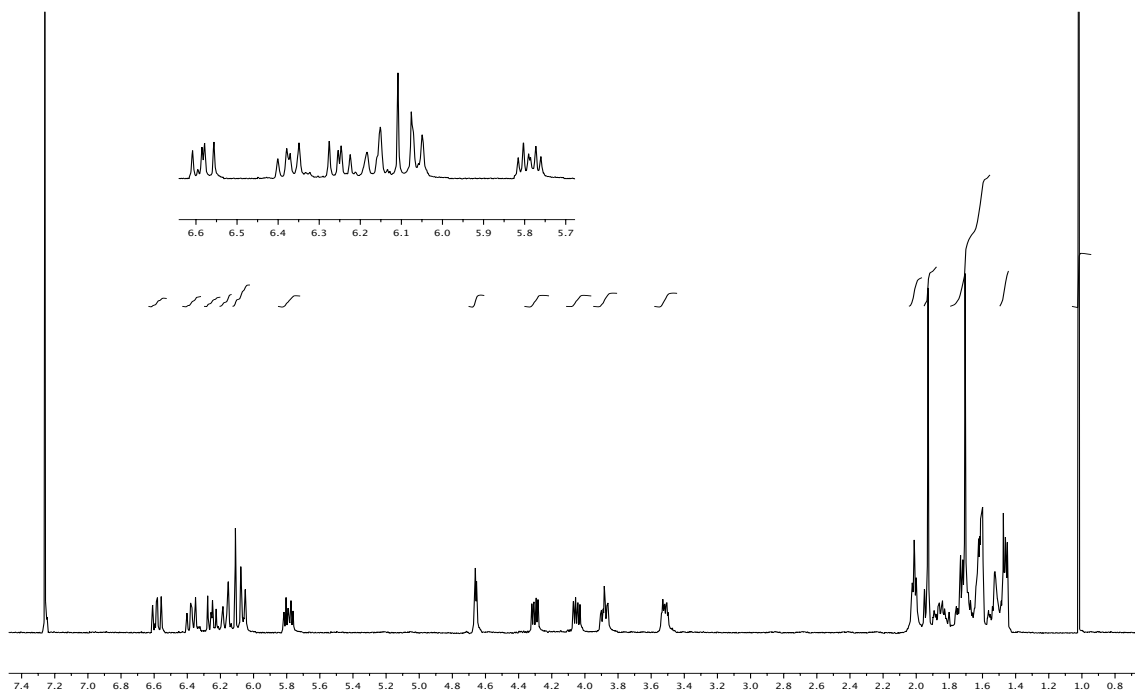


**10** $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

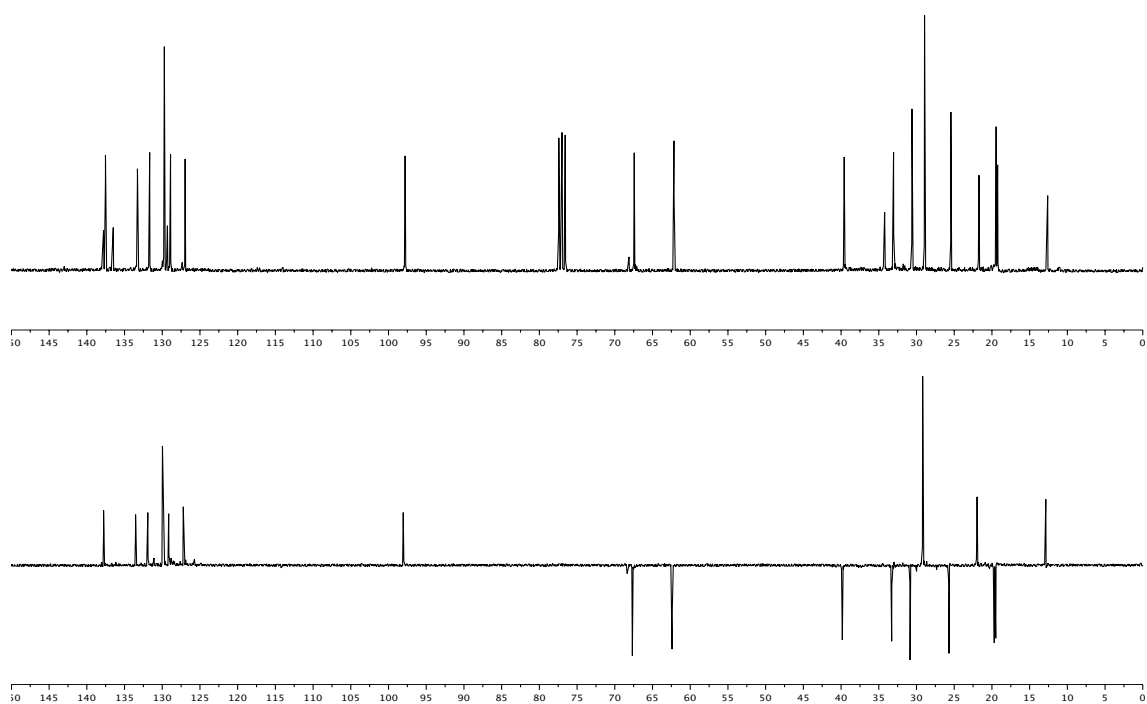


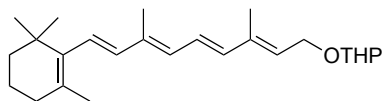
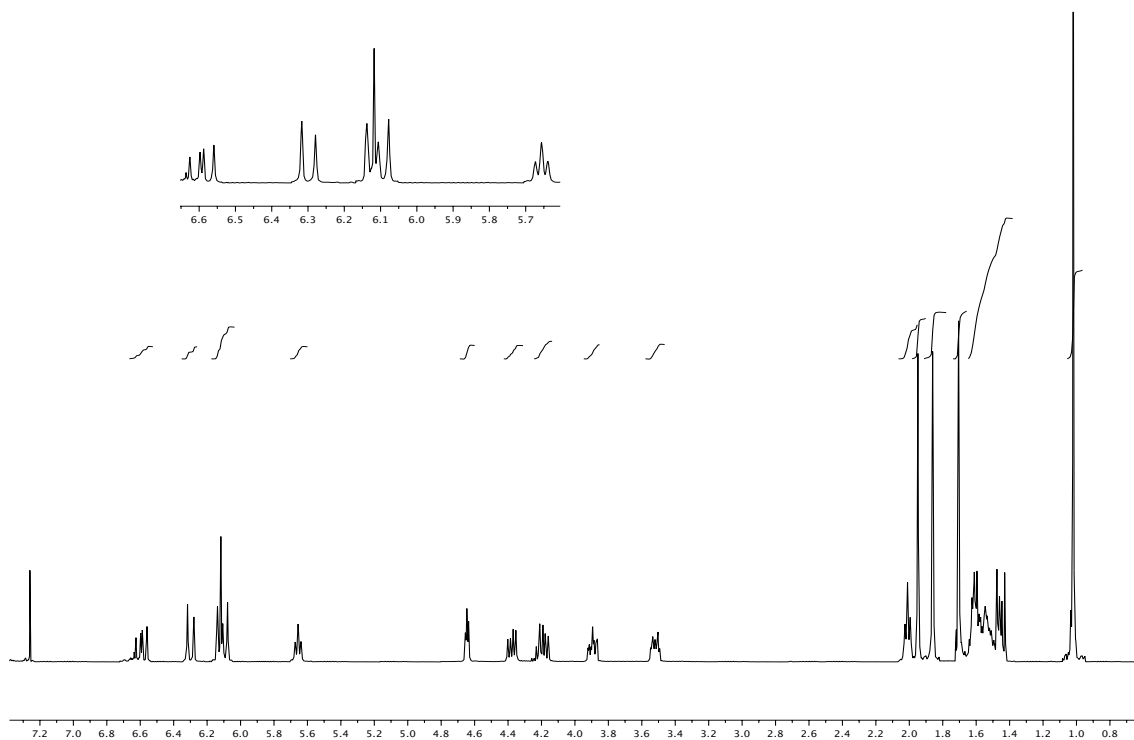
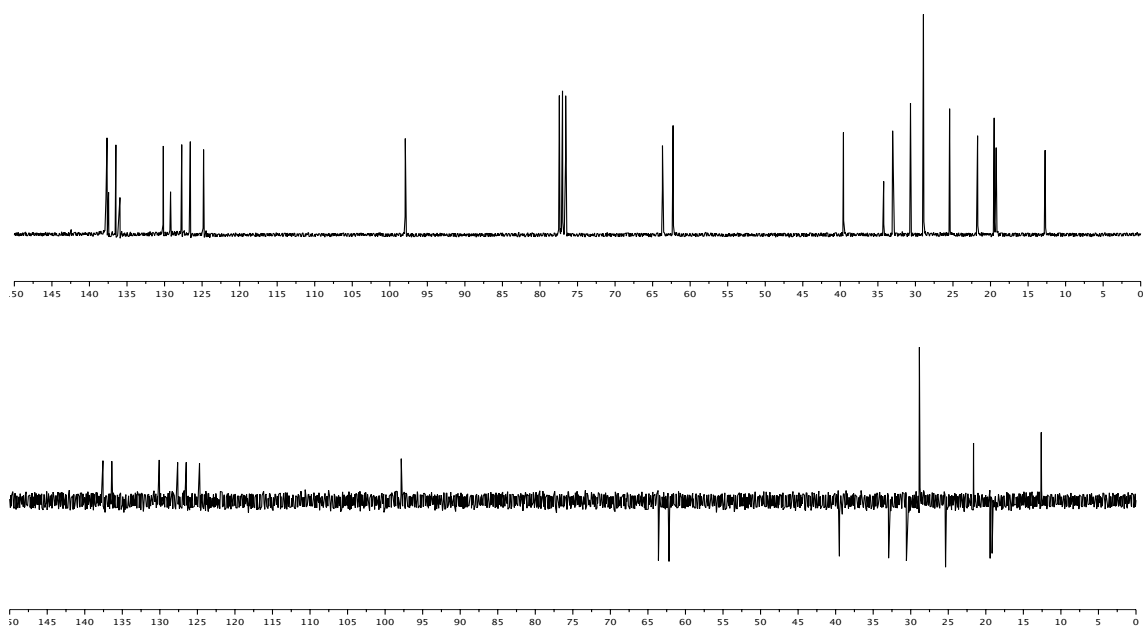
11

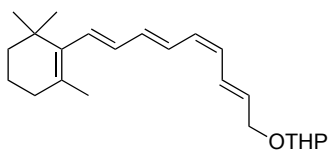
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

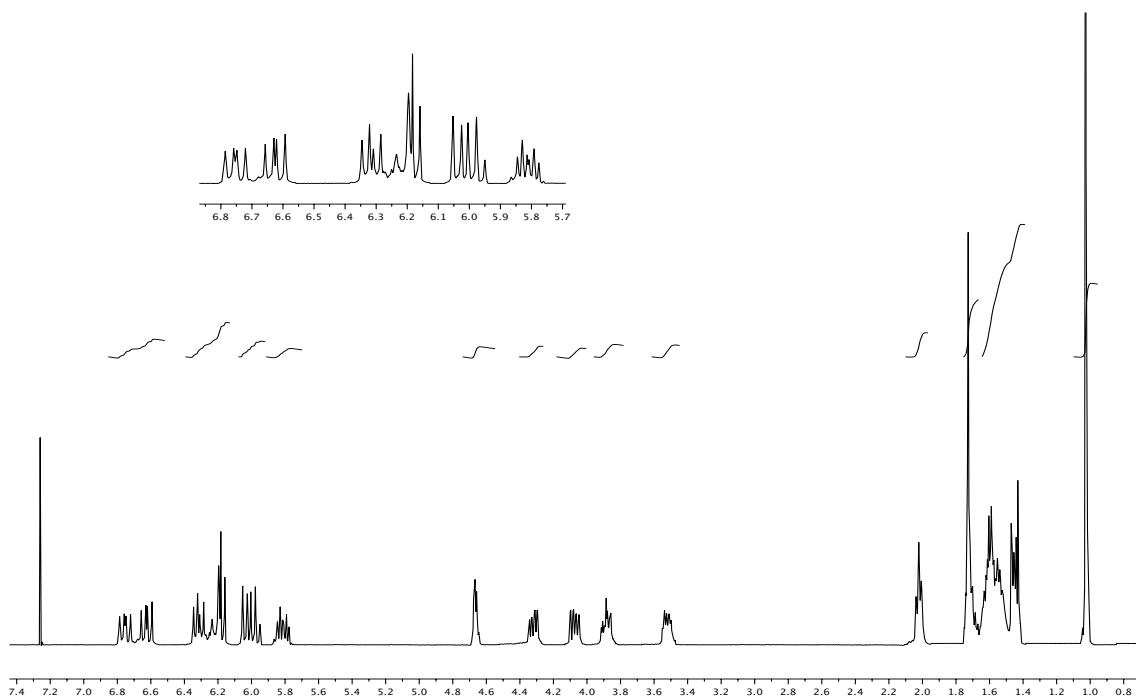


**12** $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

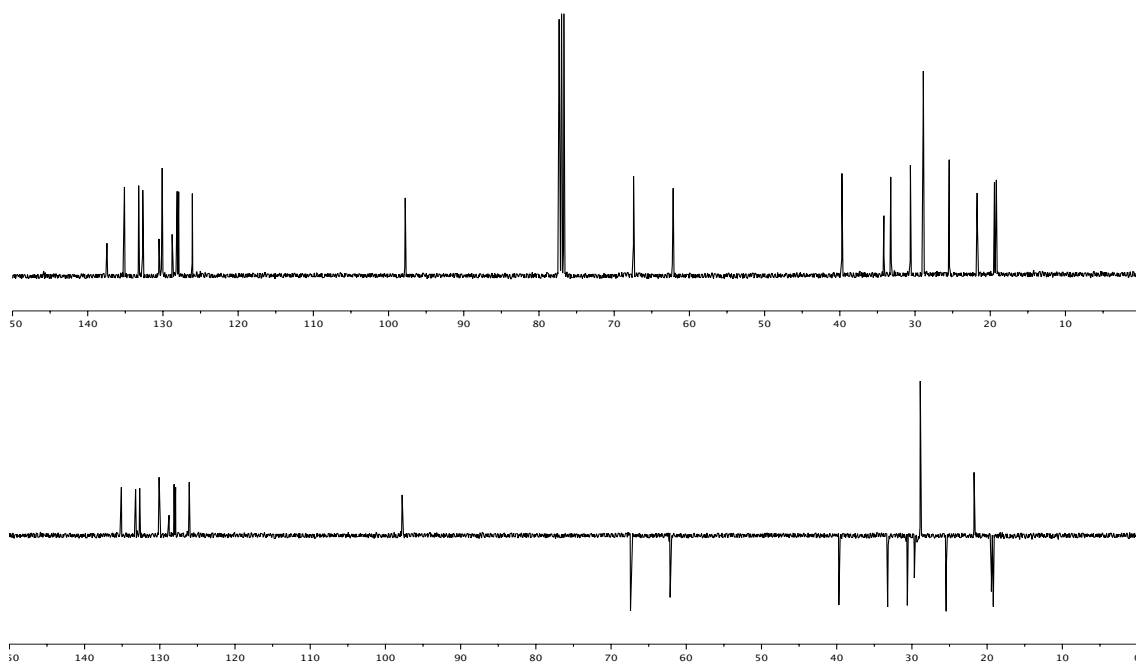


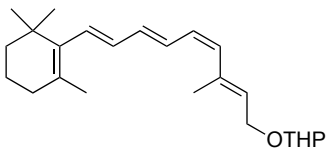
**5**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

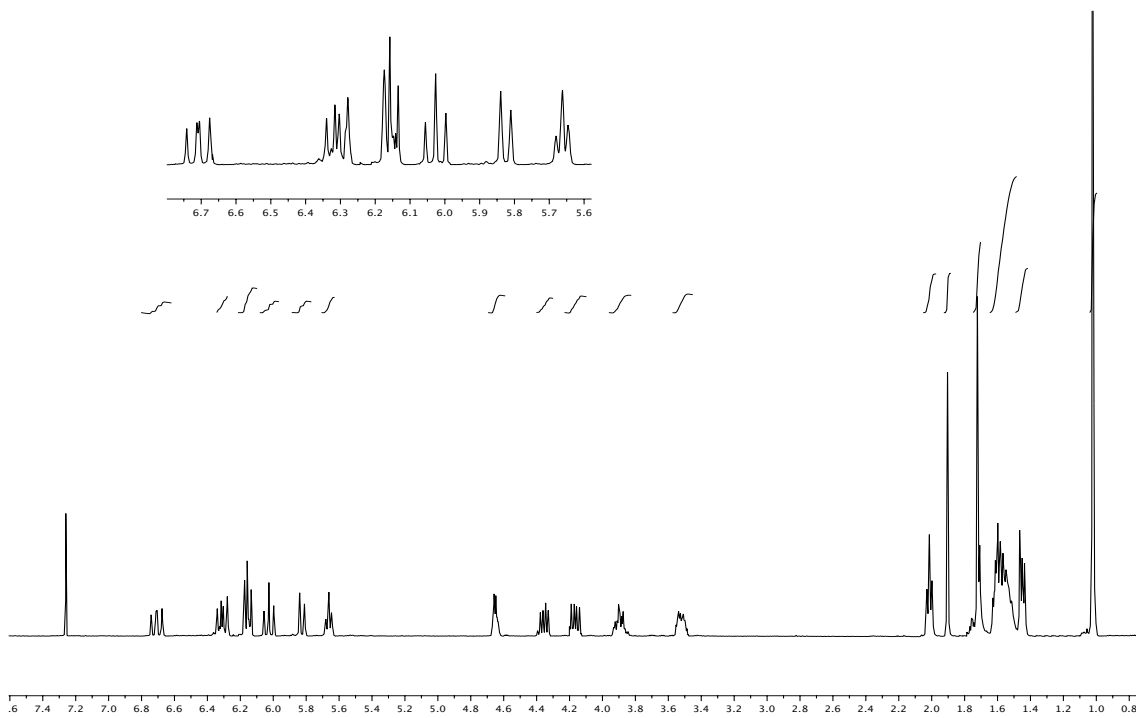
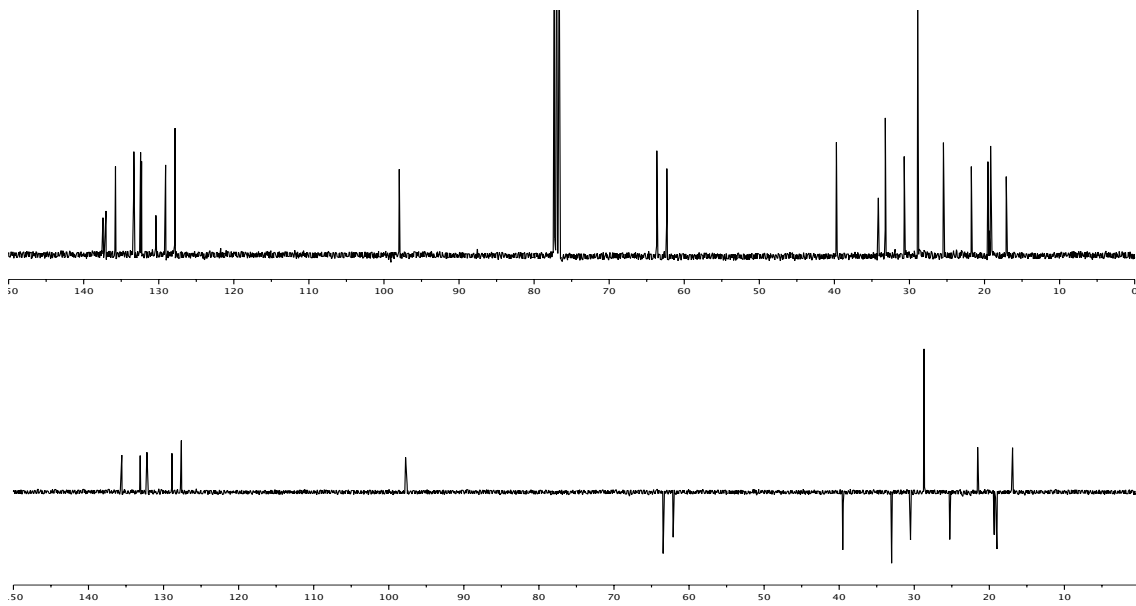


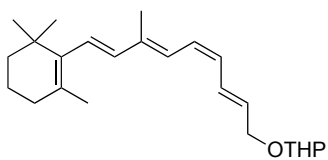
$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )





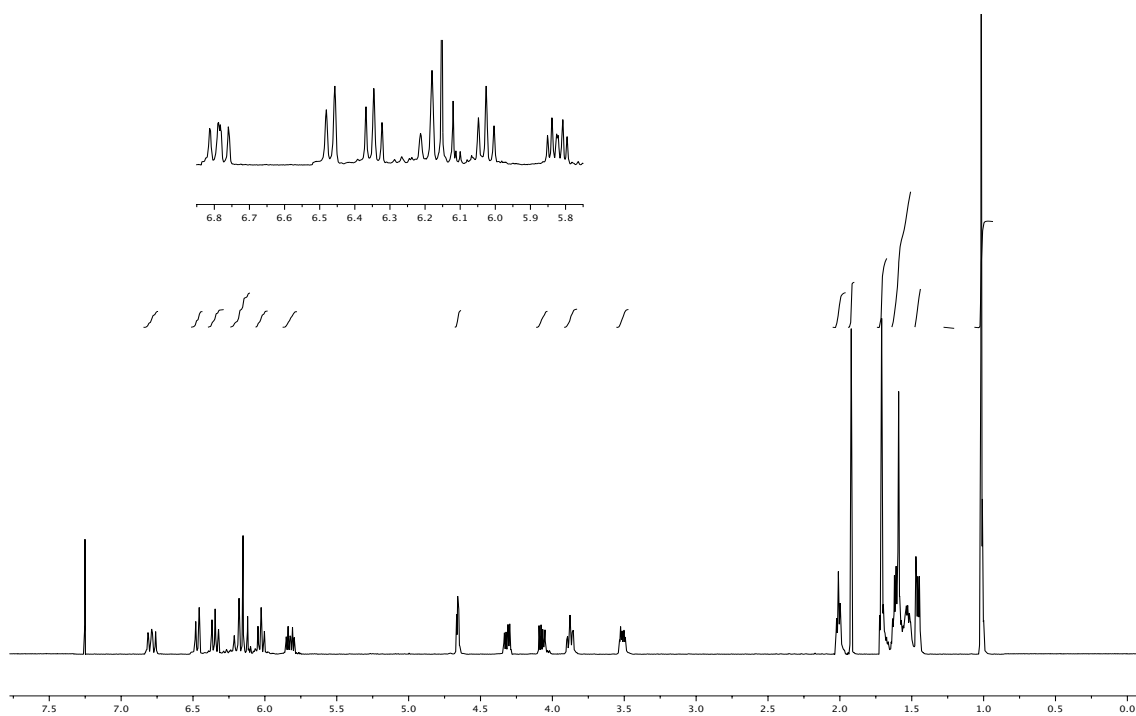
6

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

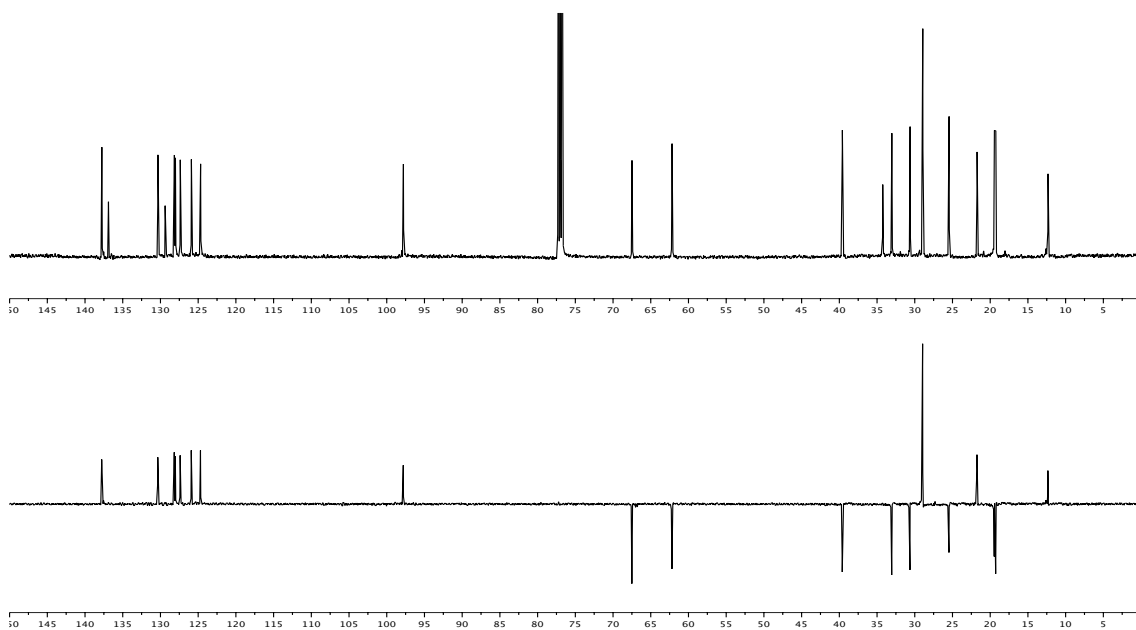


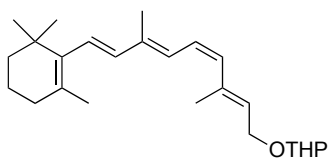
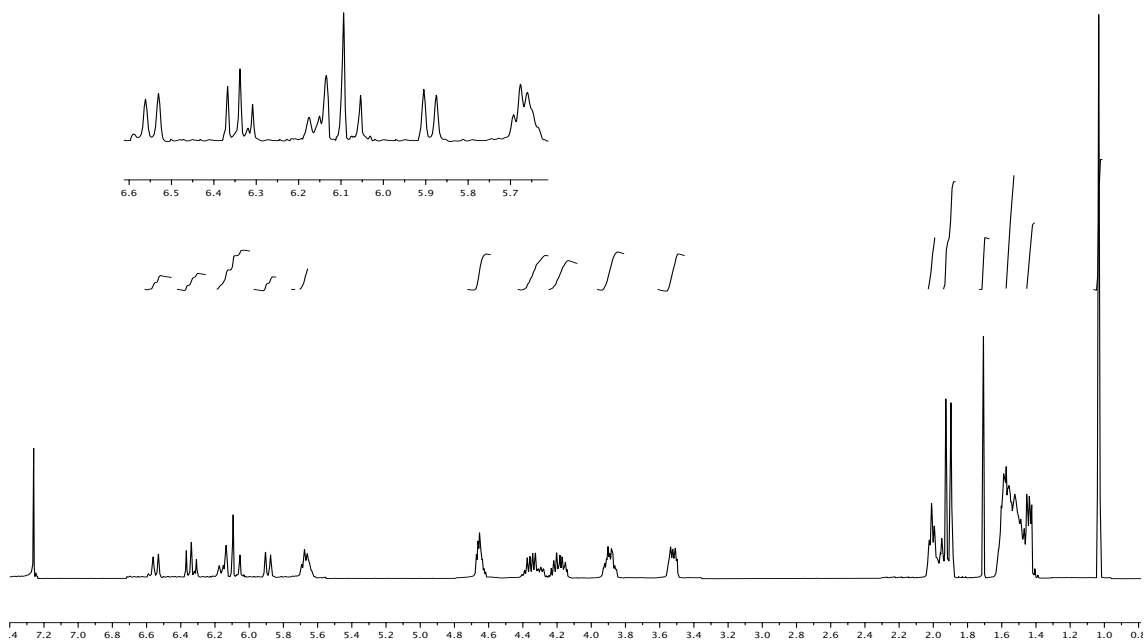
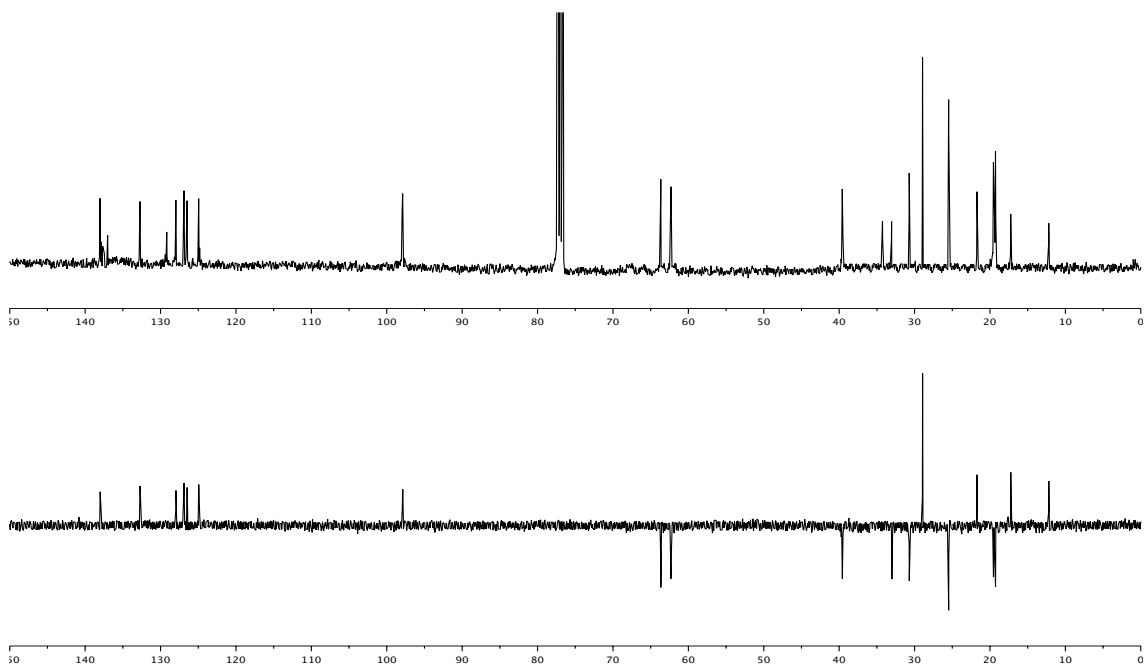
7

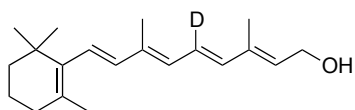
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

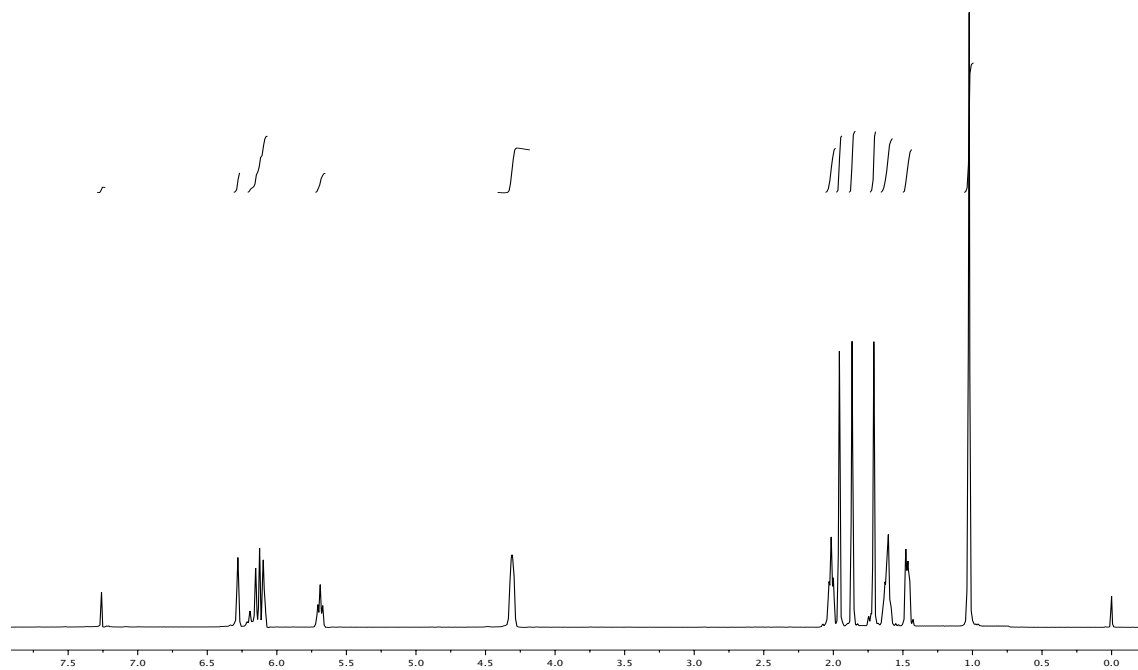


**8** $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

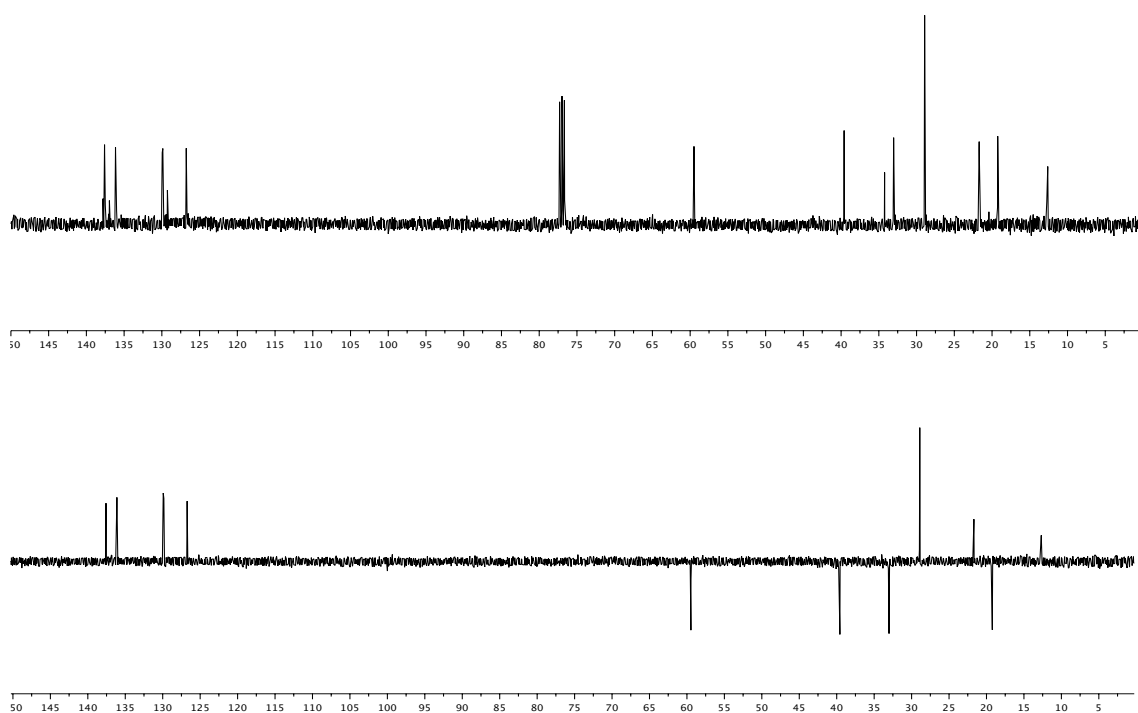


**11-D-4**

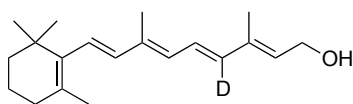
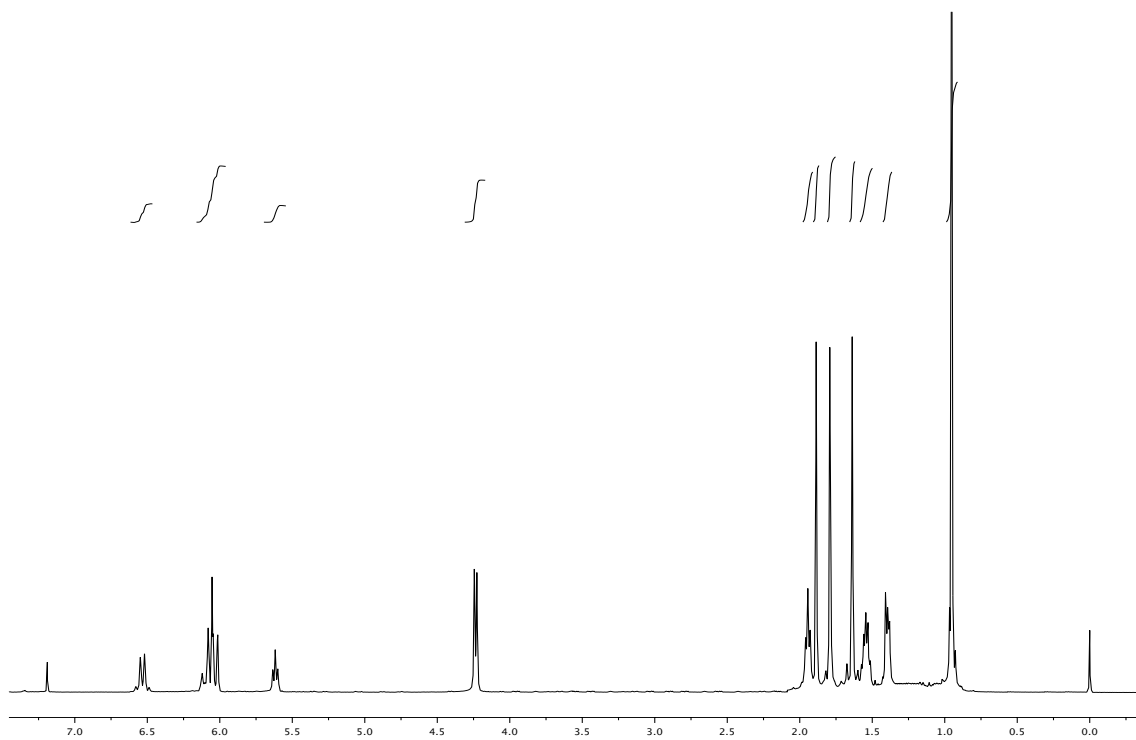
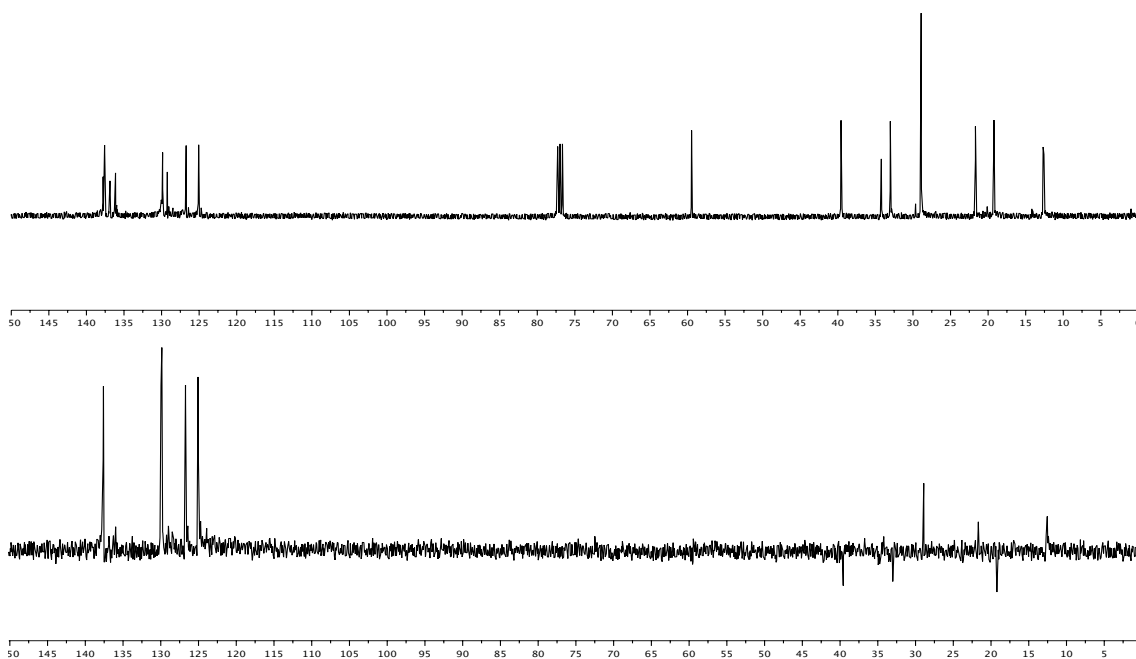
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

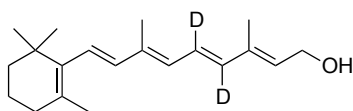


$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



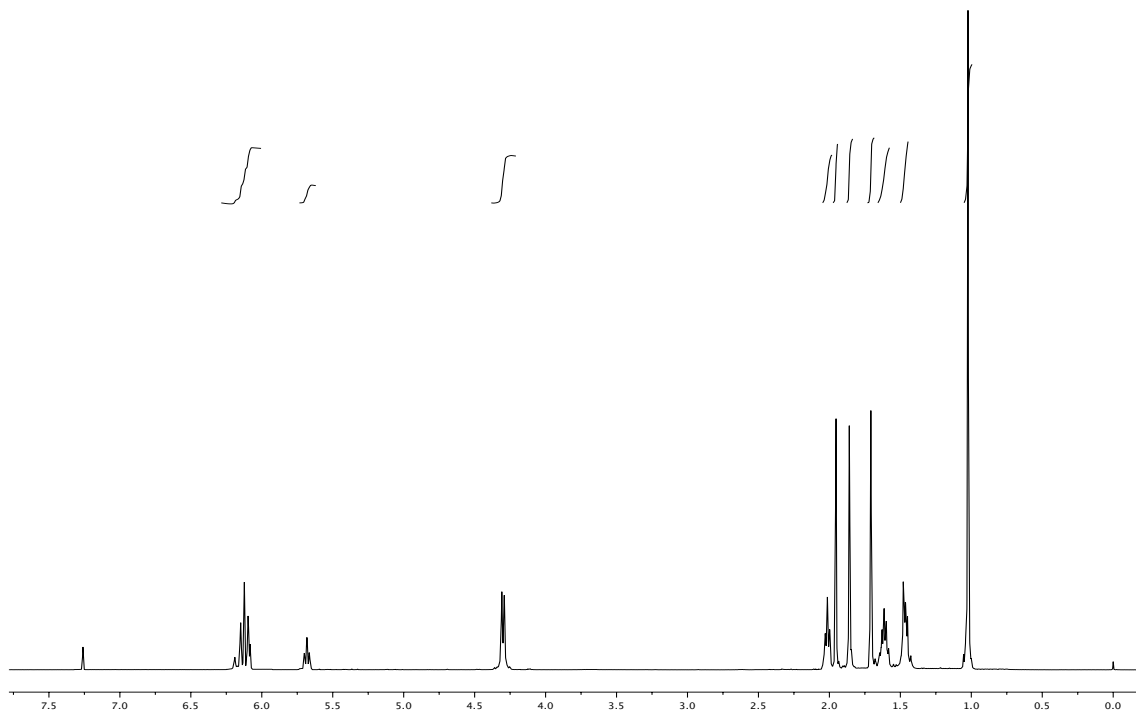


**12-D-4** $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

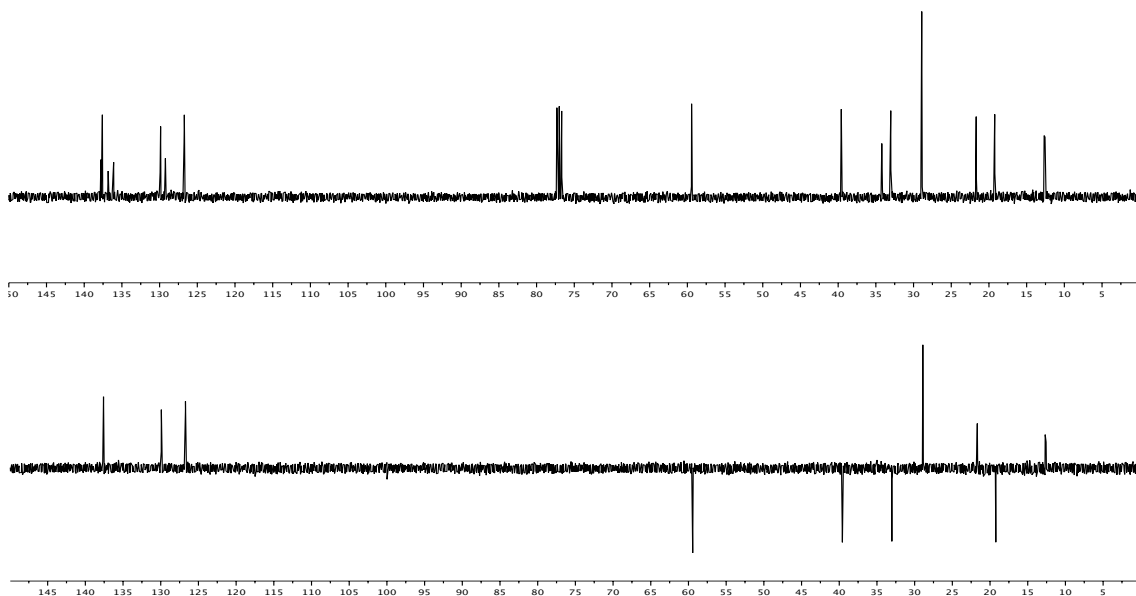


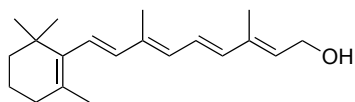
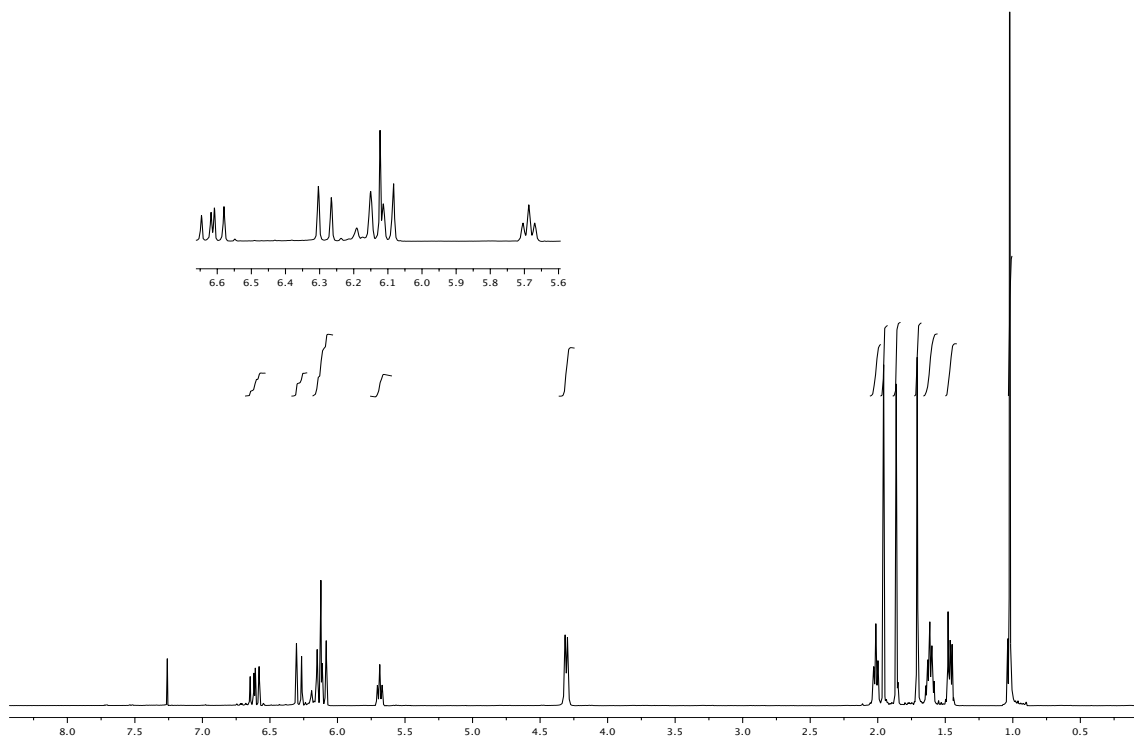
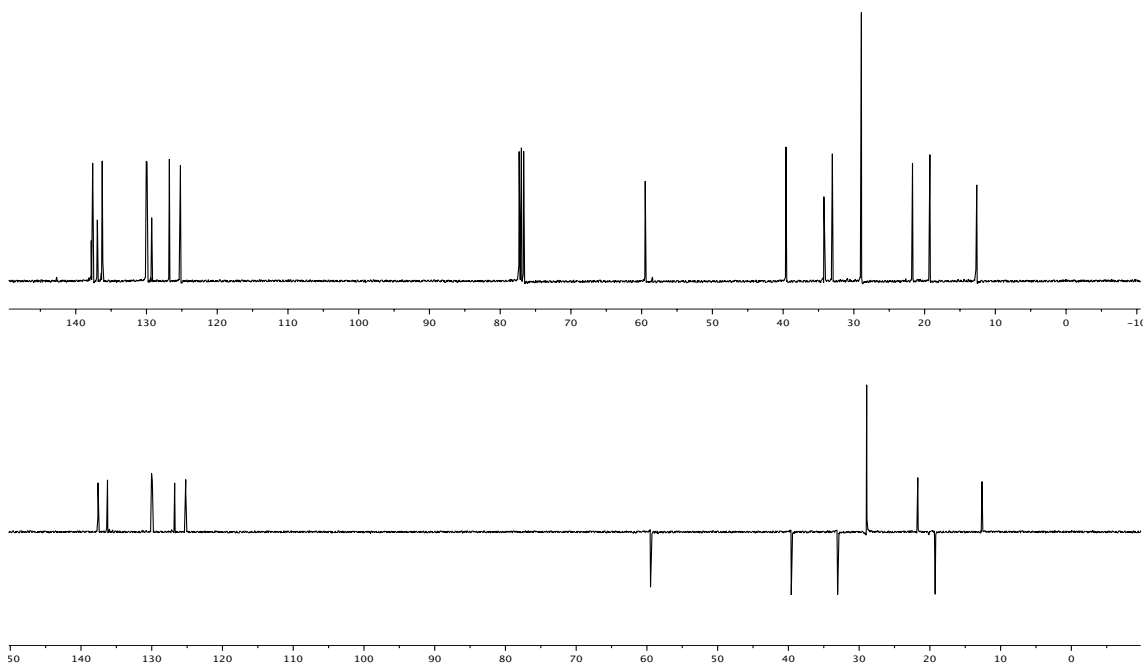
**11,12-D<sub>2</sub>-4**

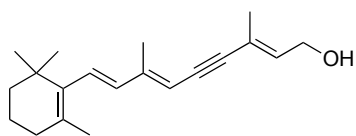
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

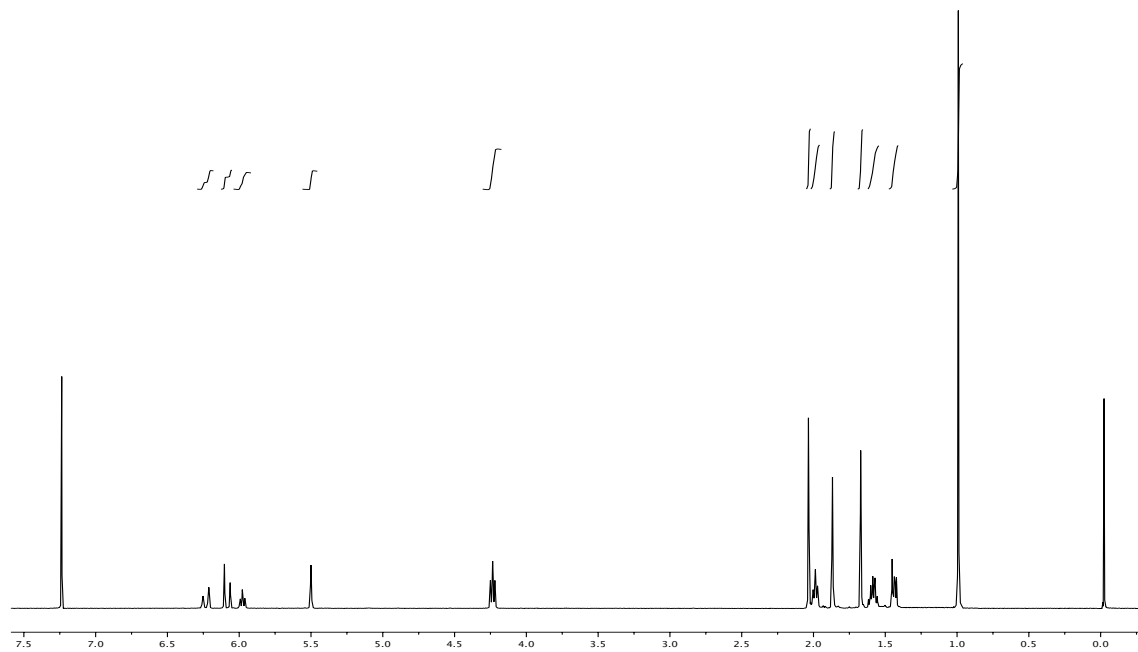


**4** $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

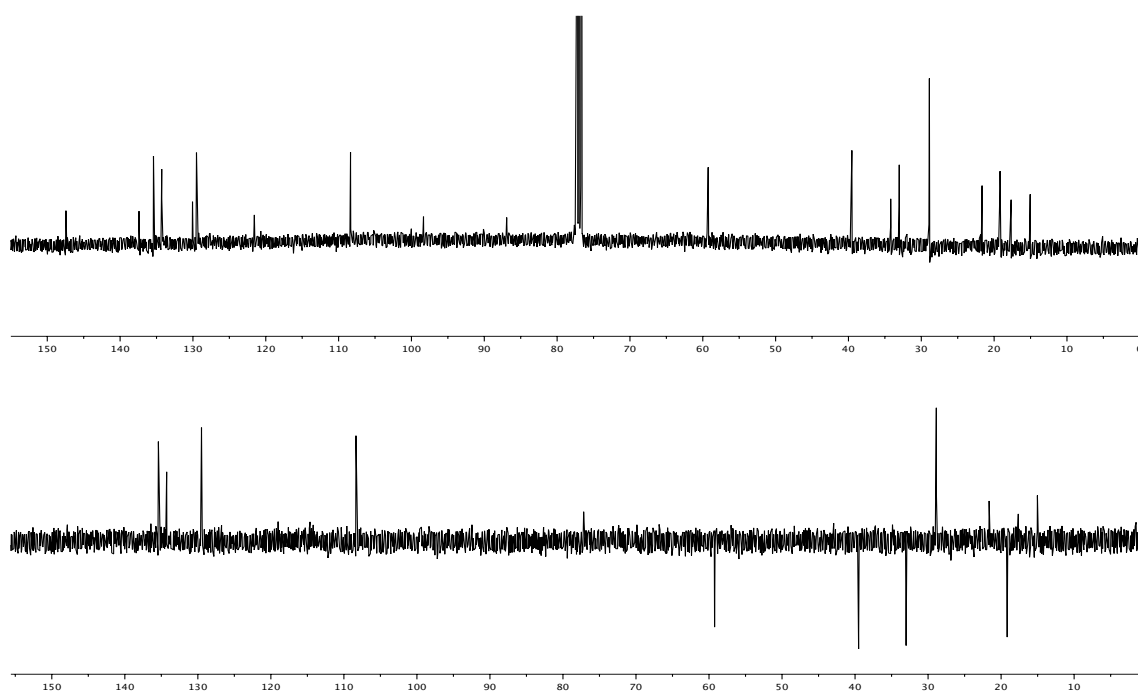


35

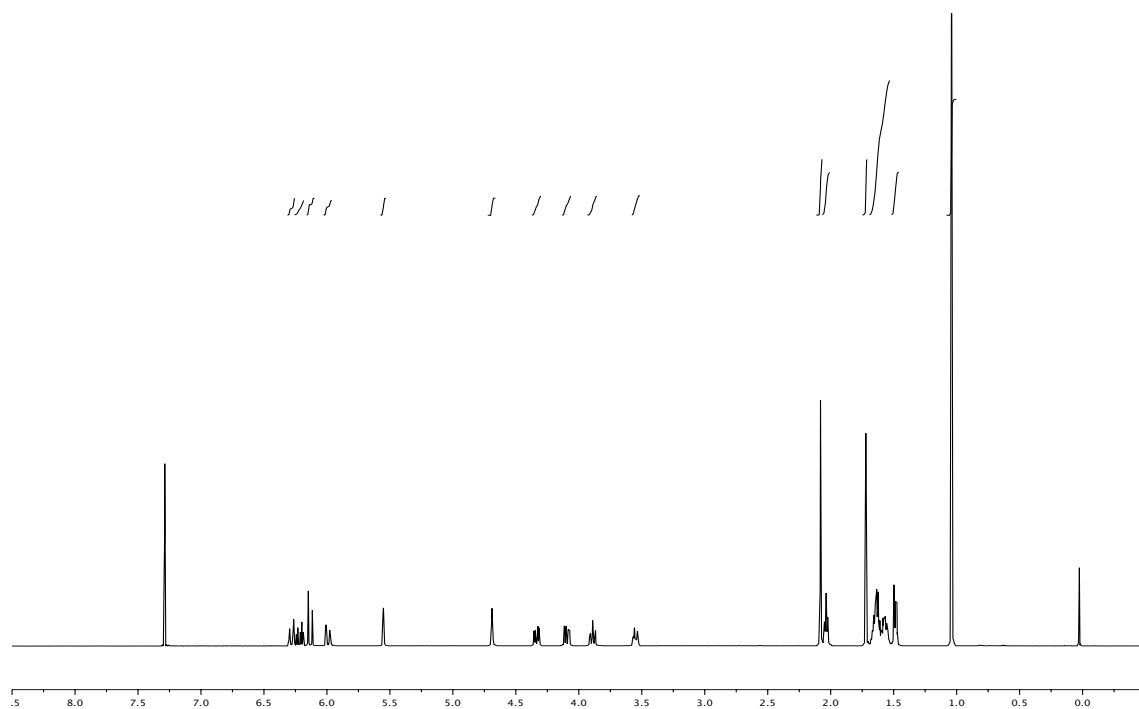
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

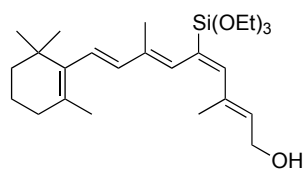
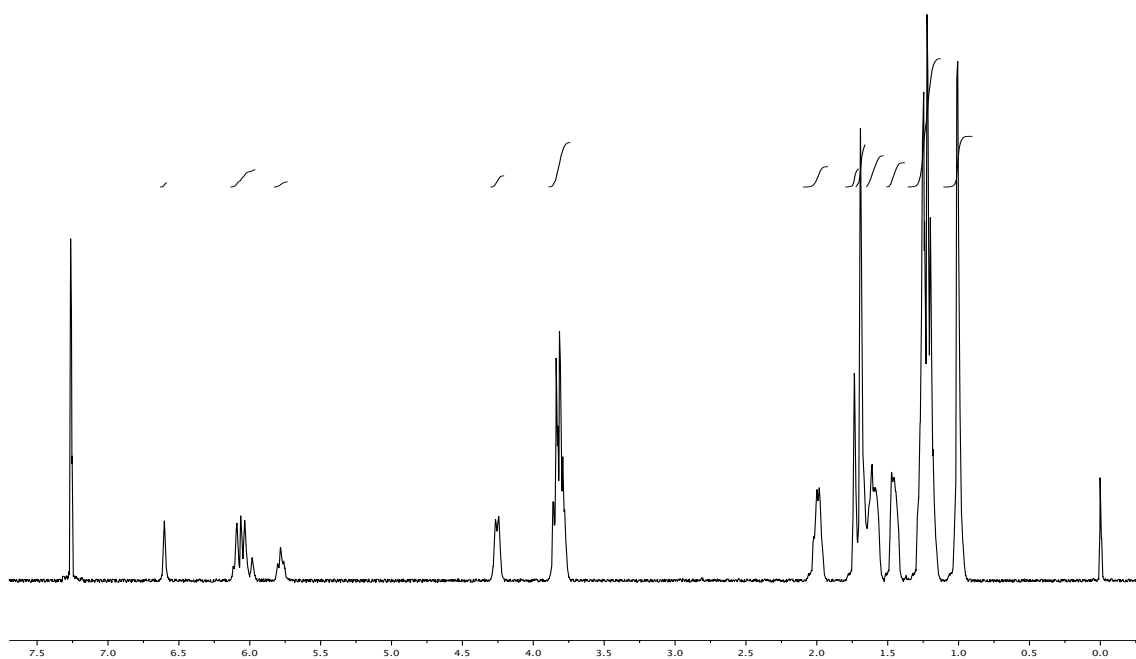
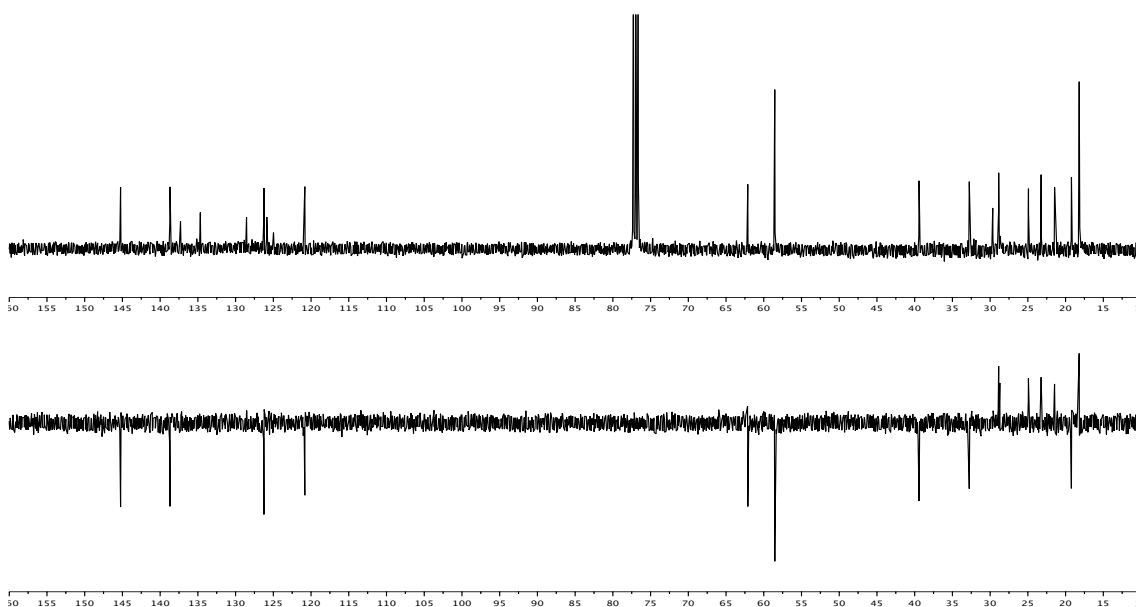


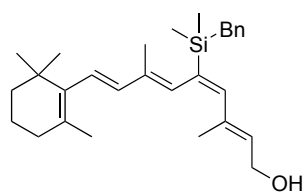
$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )





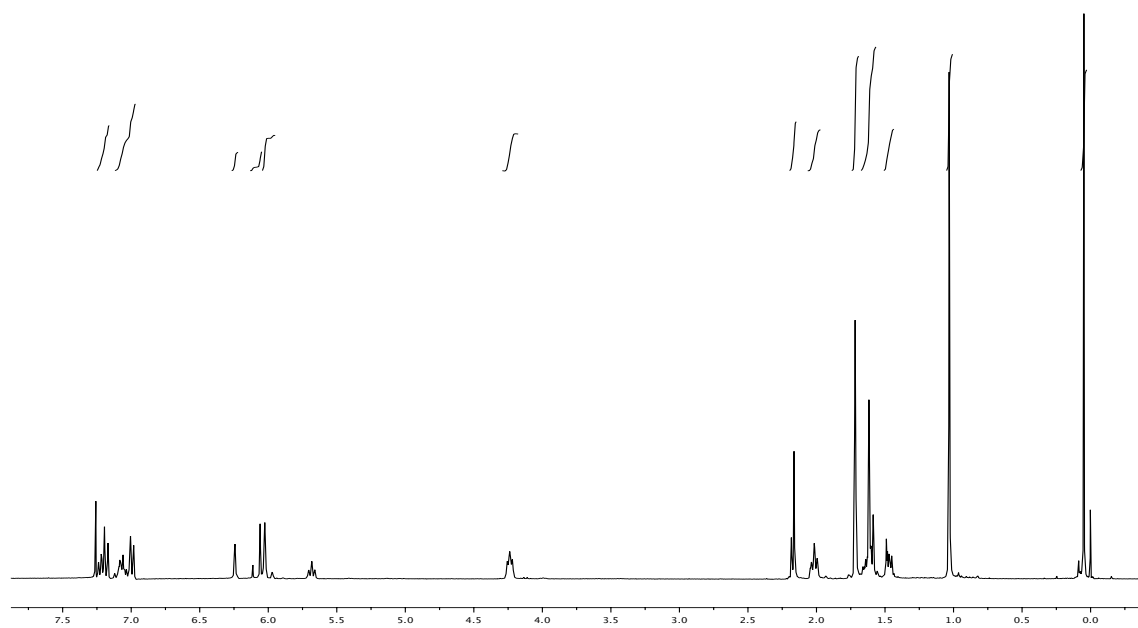
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

**37a** $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

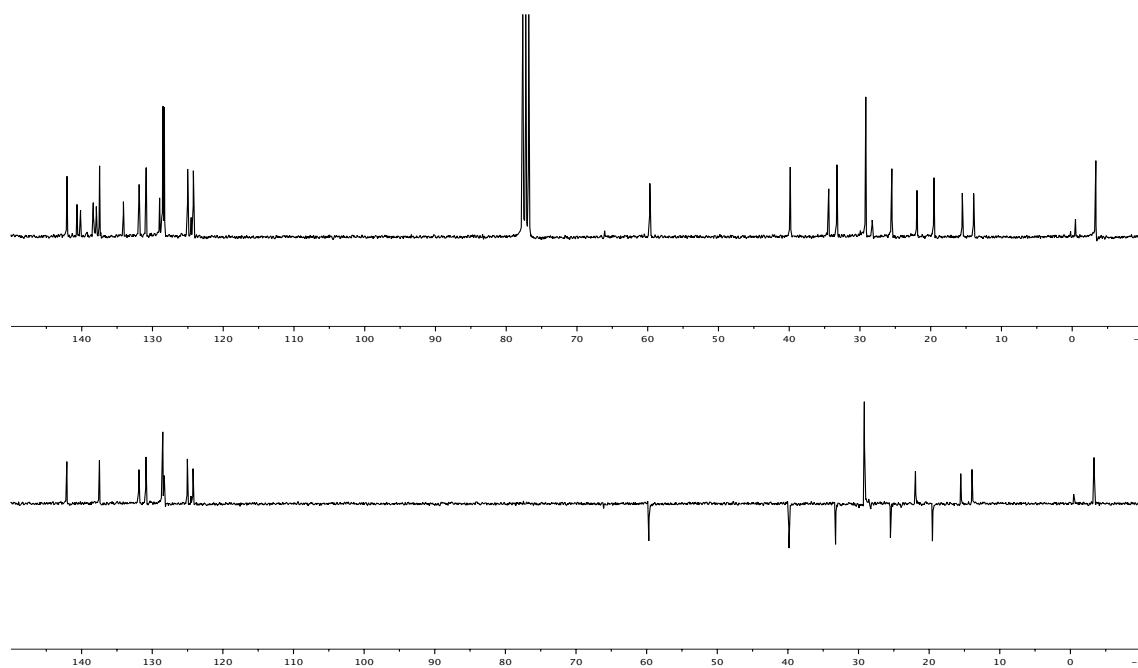


**37d**

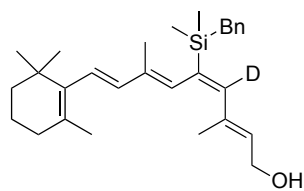
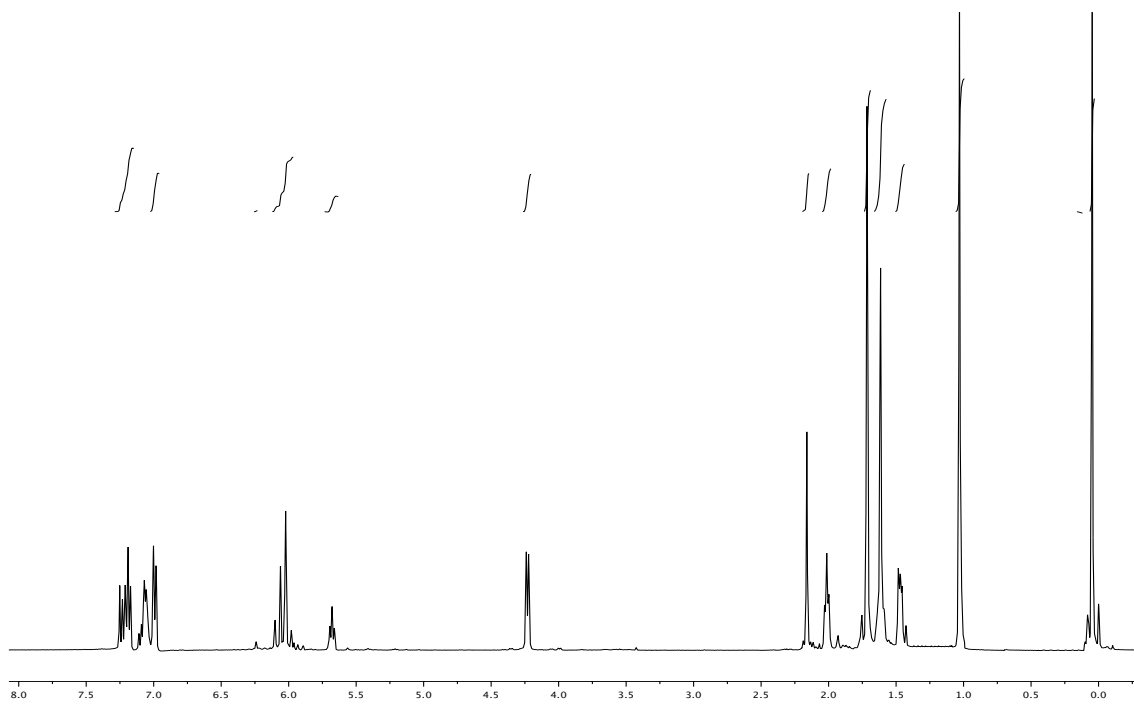
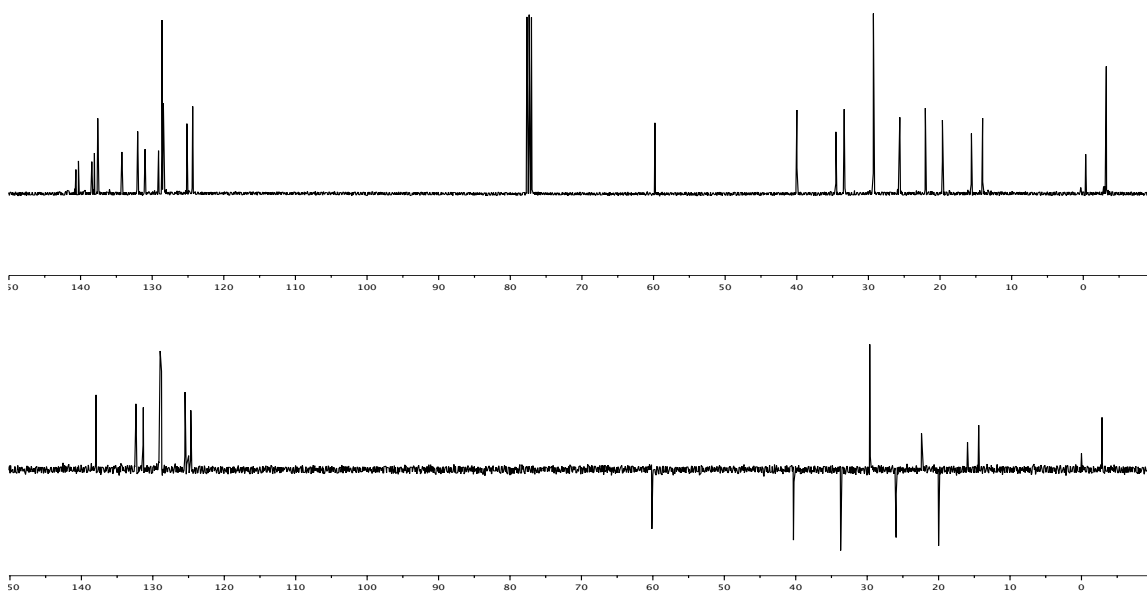
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

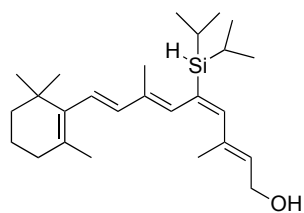


$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



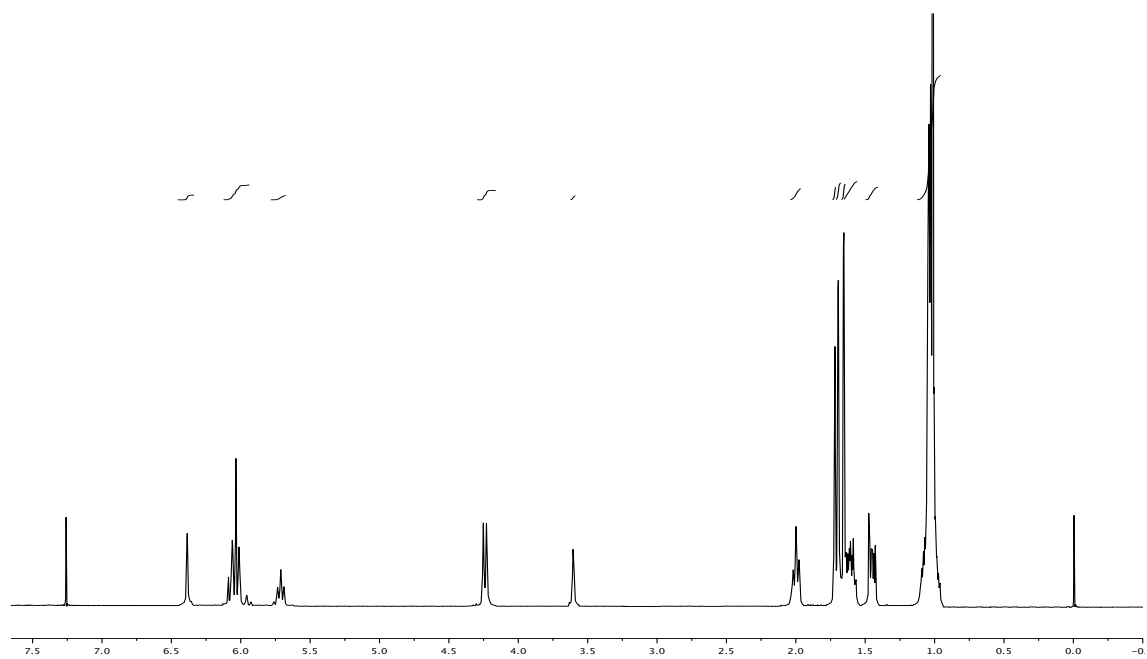


**12-D-37d** $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^1\text{H}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

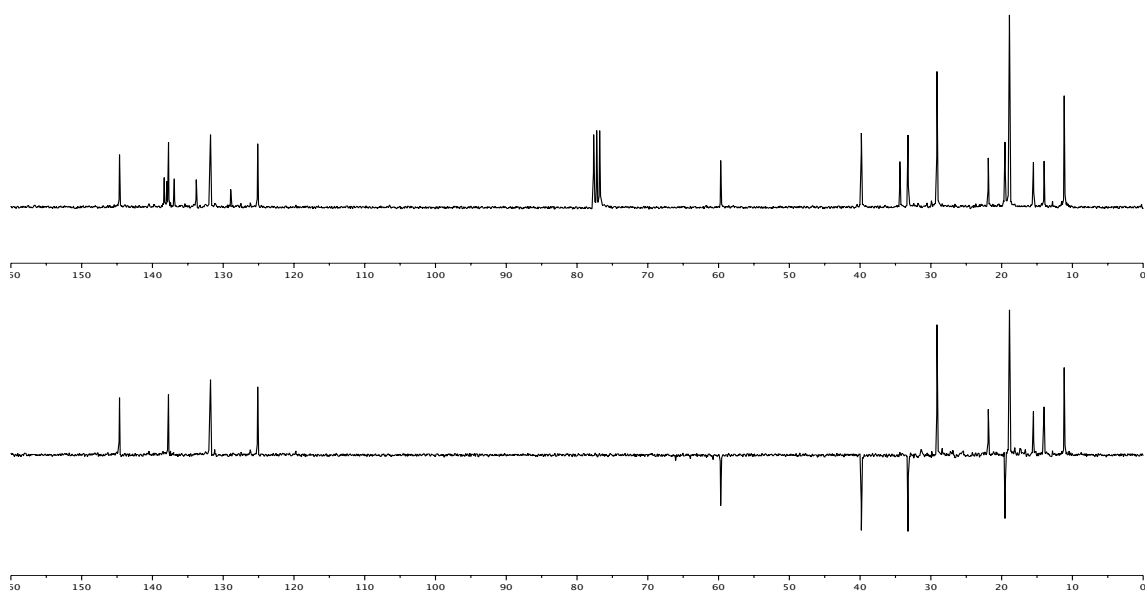


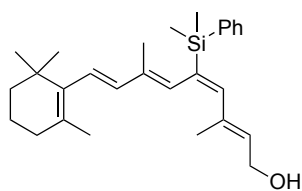
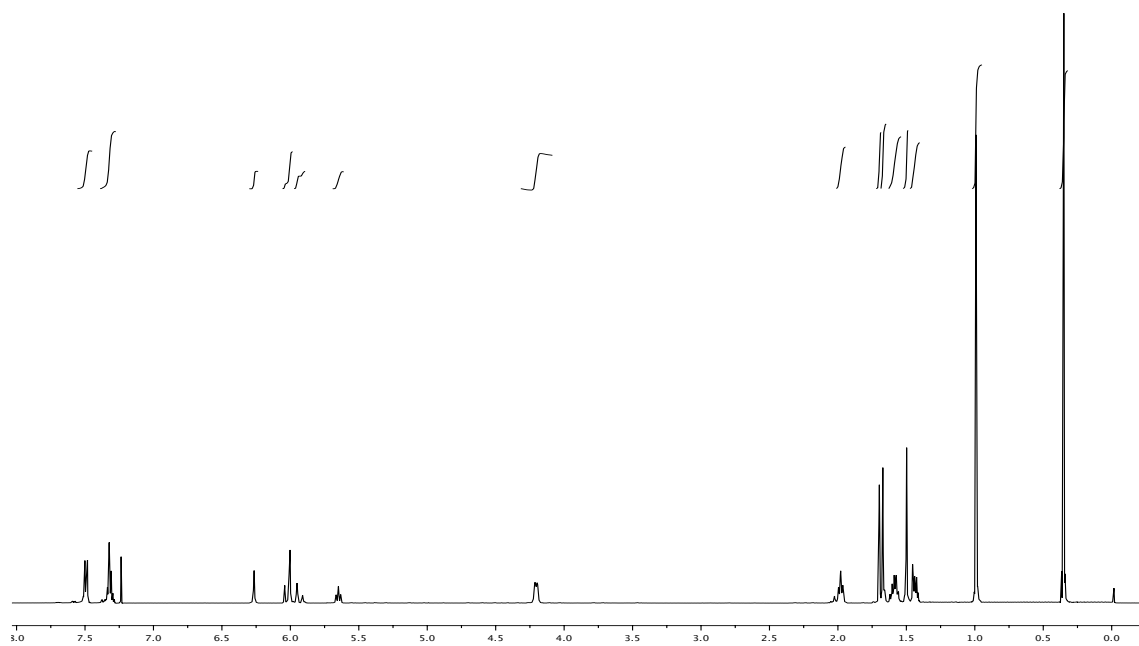
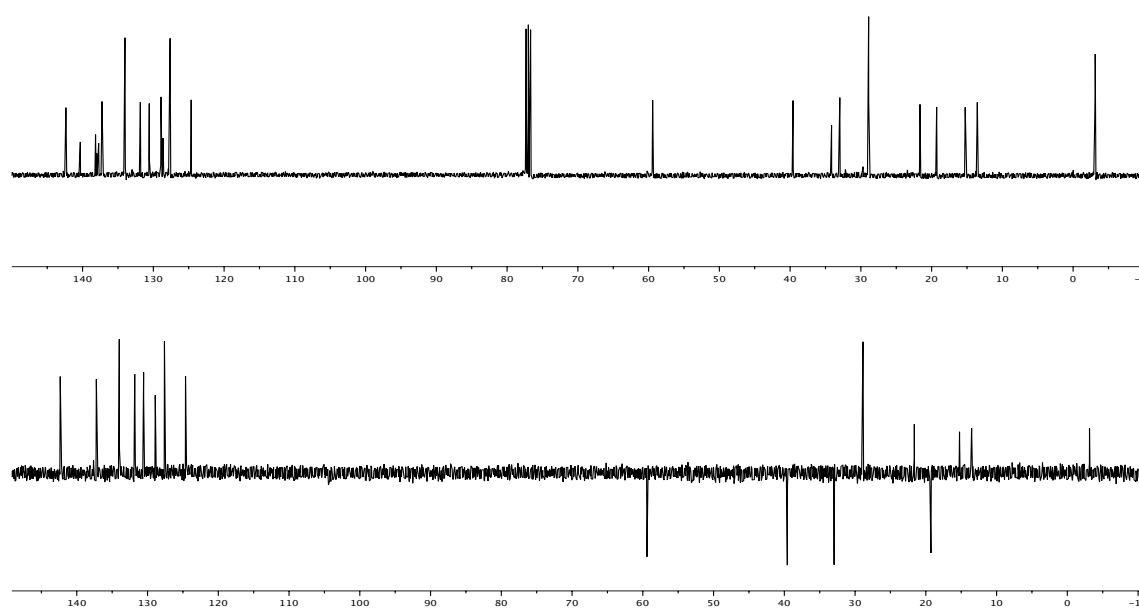
**37e**

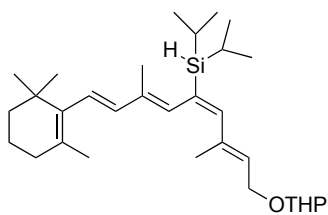
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

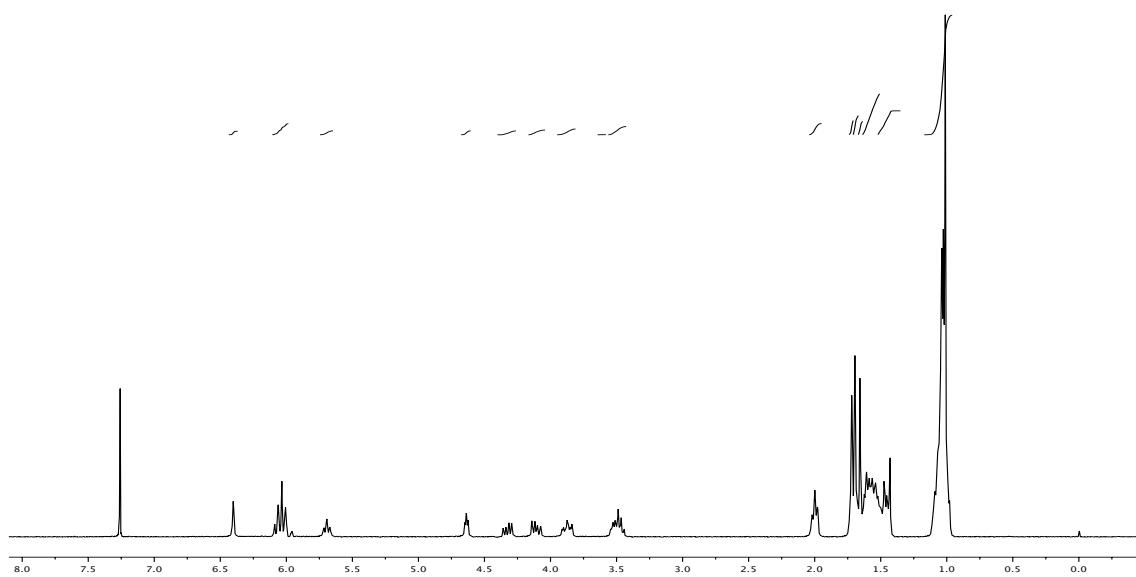


**37g** $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

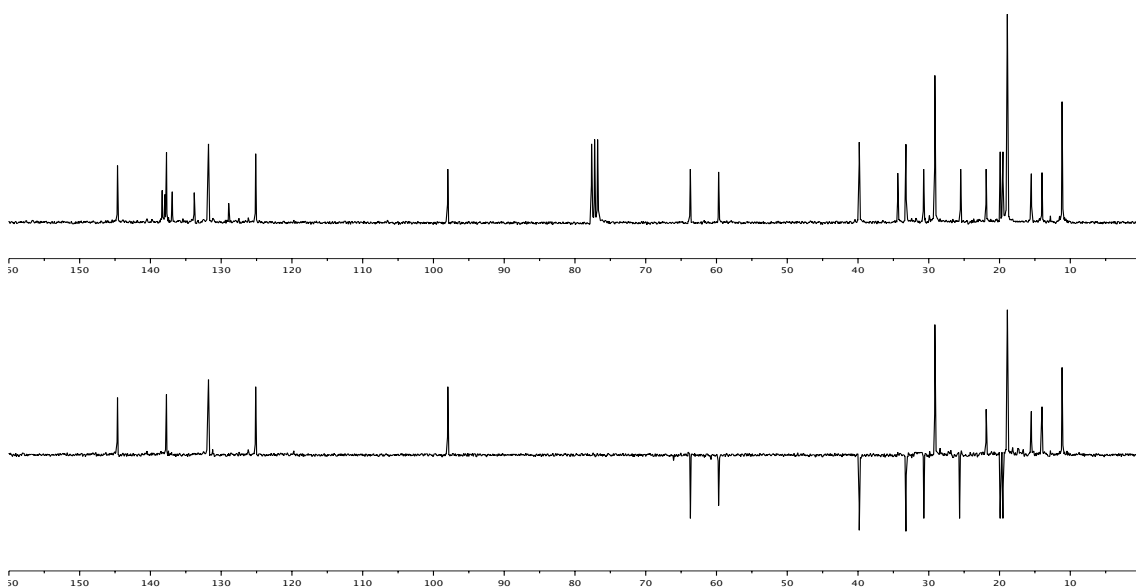


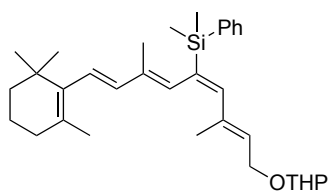
42e

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



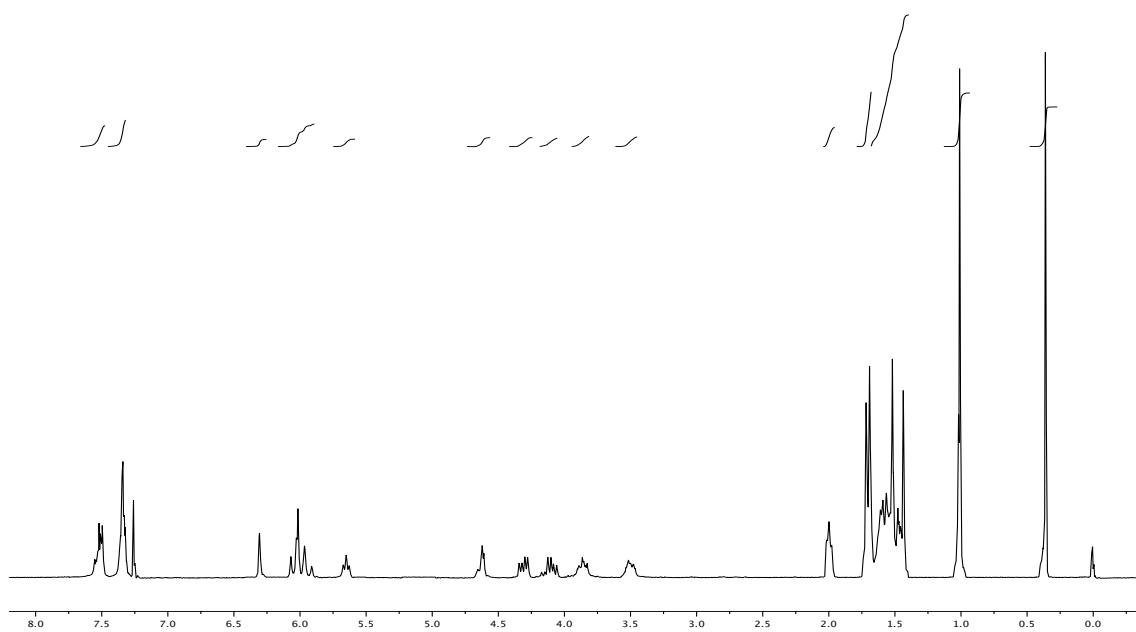
$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



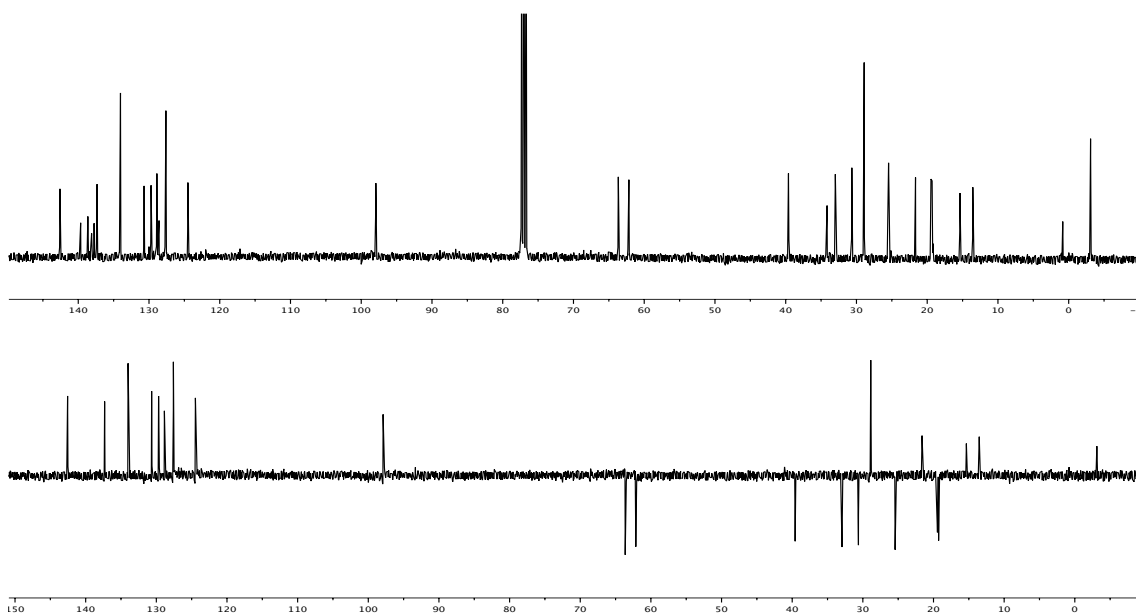


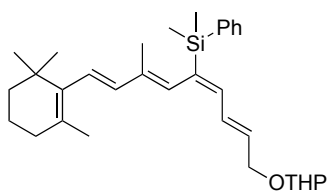
42g

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



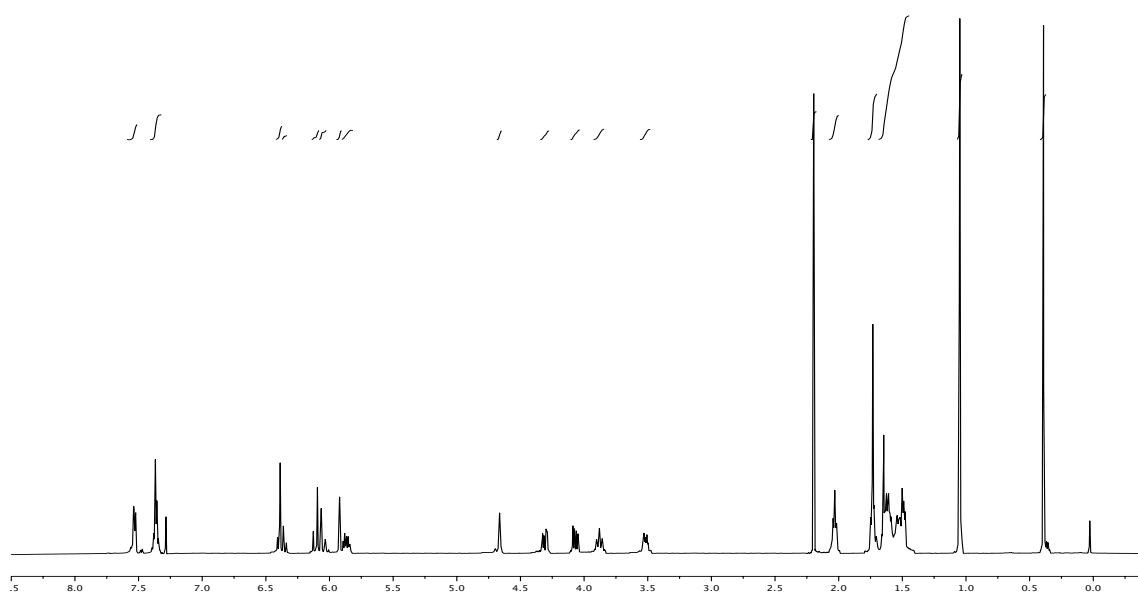
$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



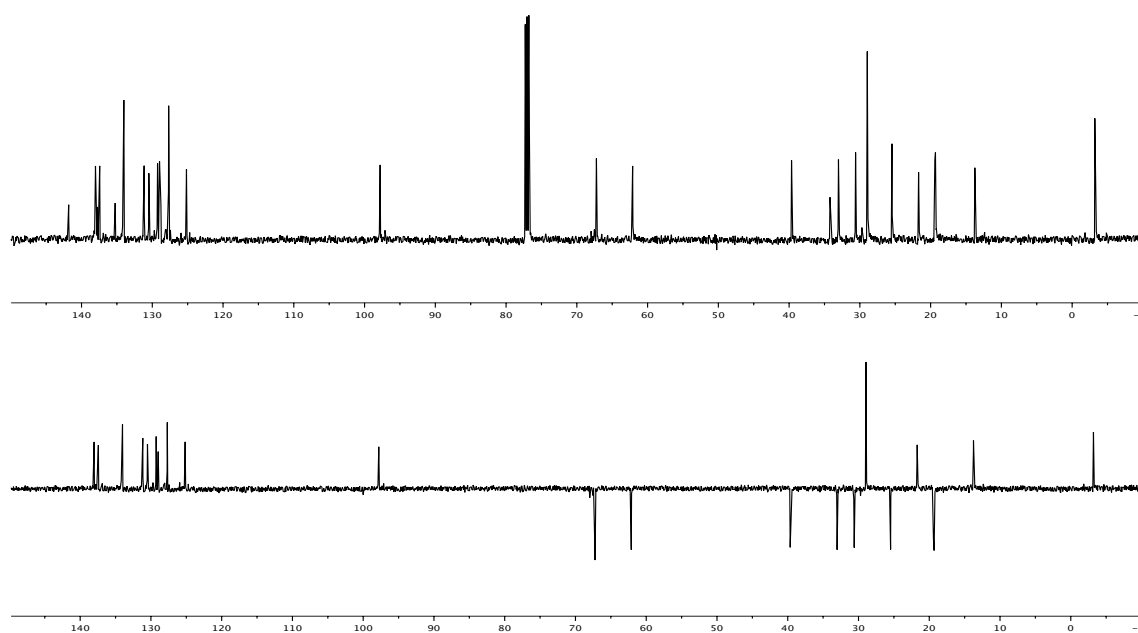


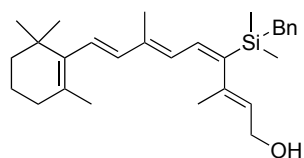
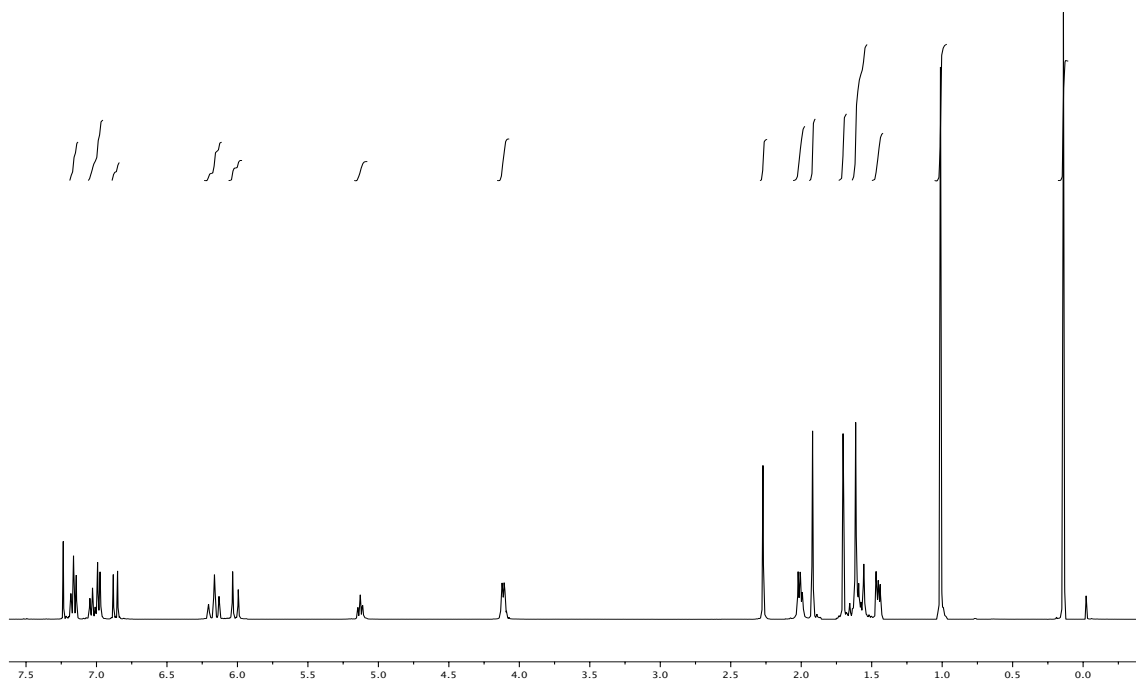
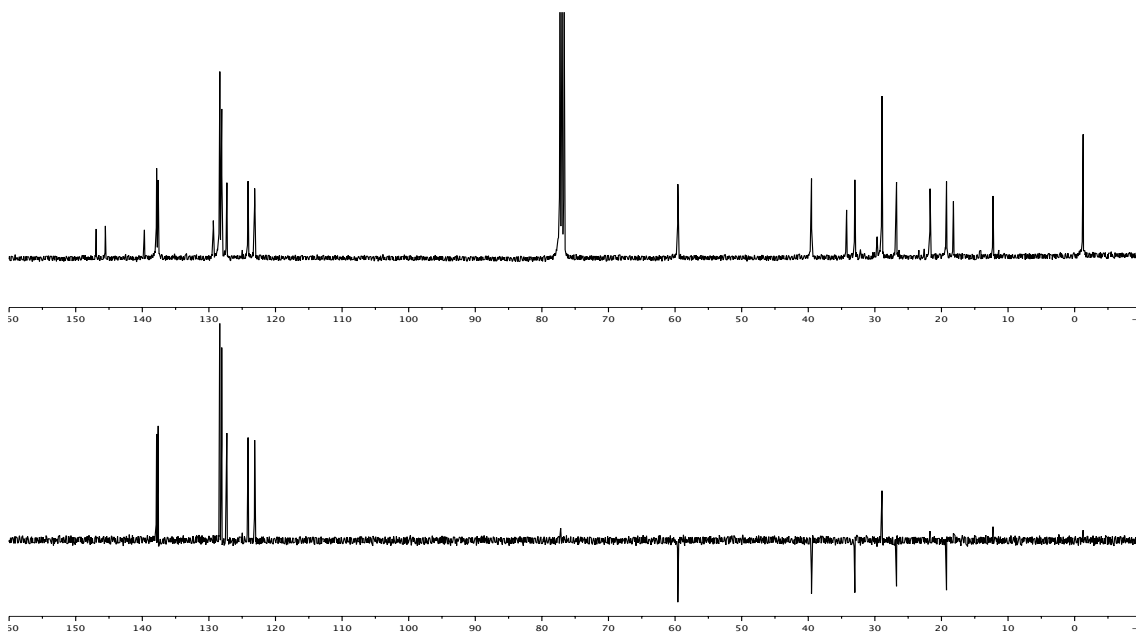
**42'g**

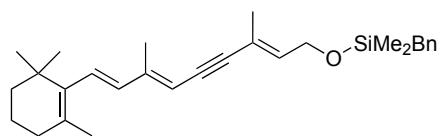
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

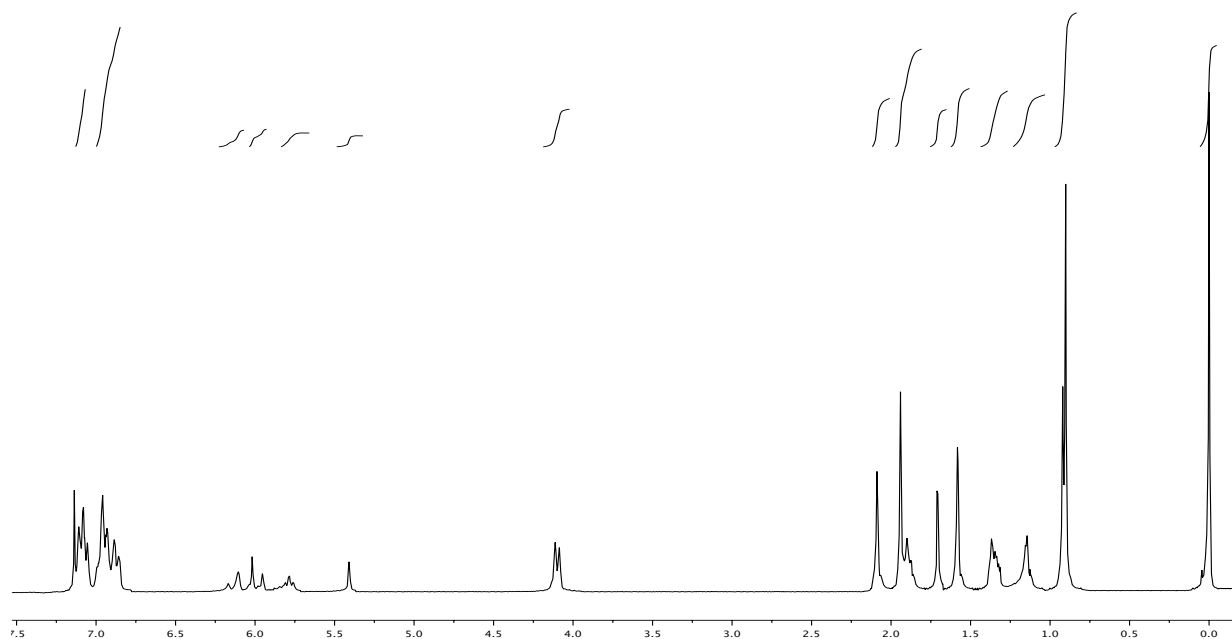


**38d** $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

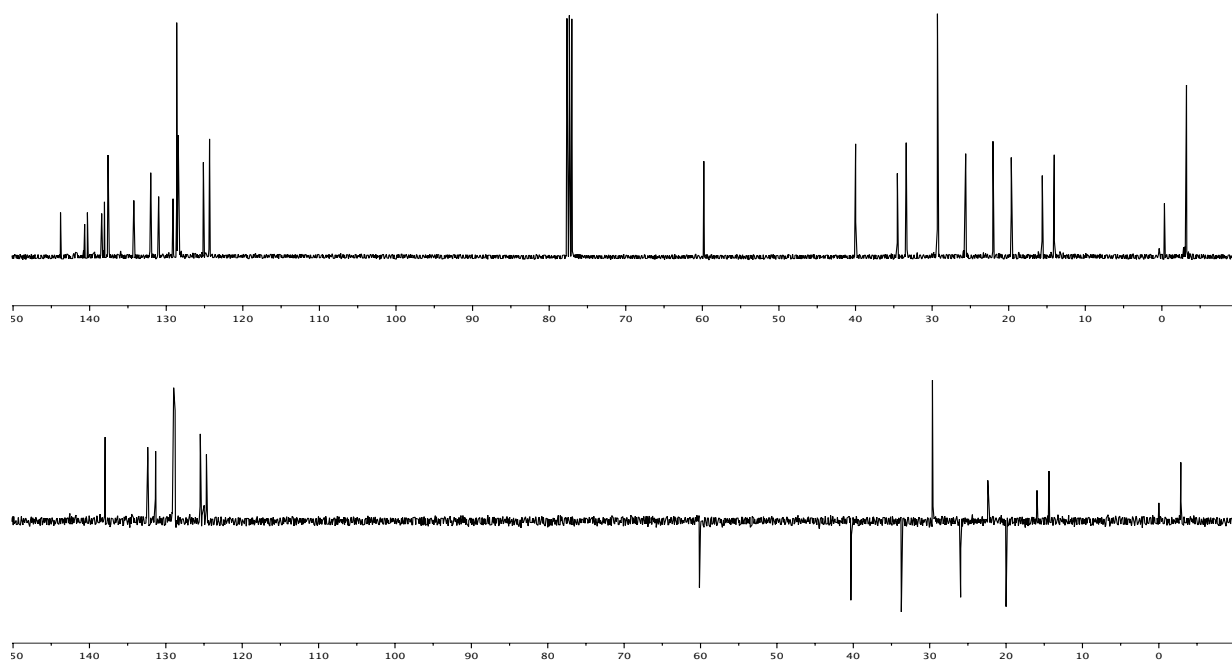


**45d**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

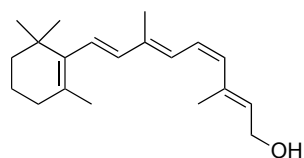


$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



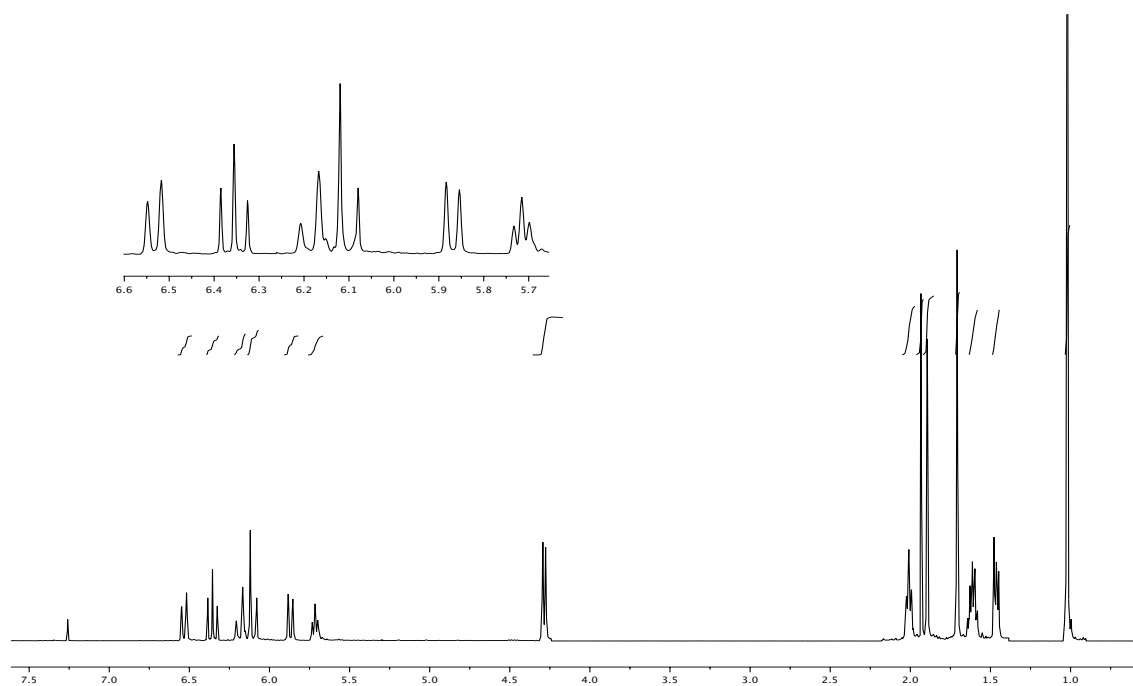




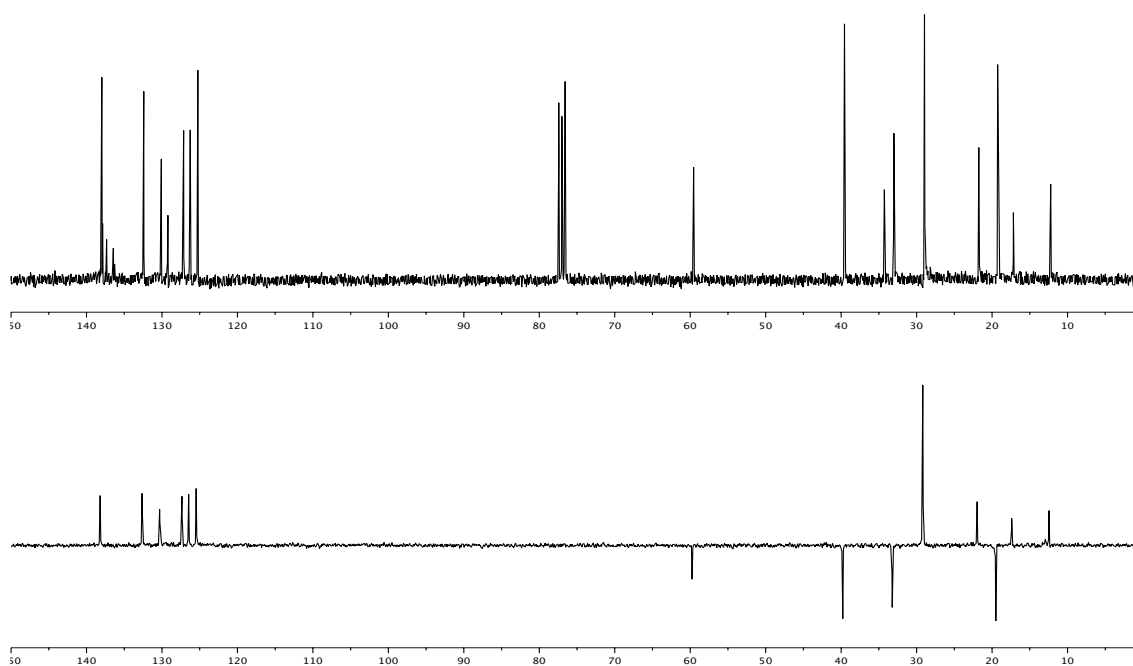


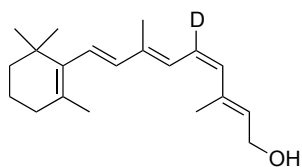
3

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



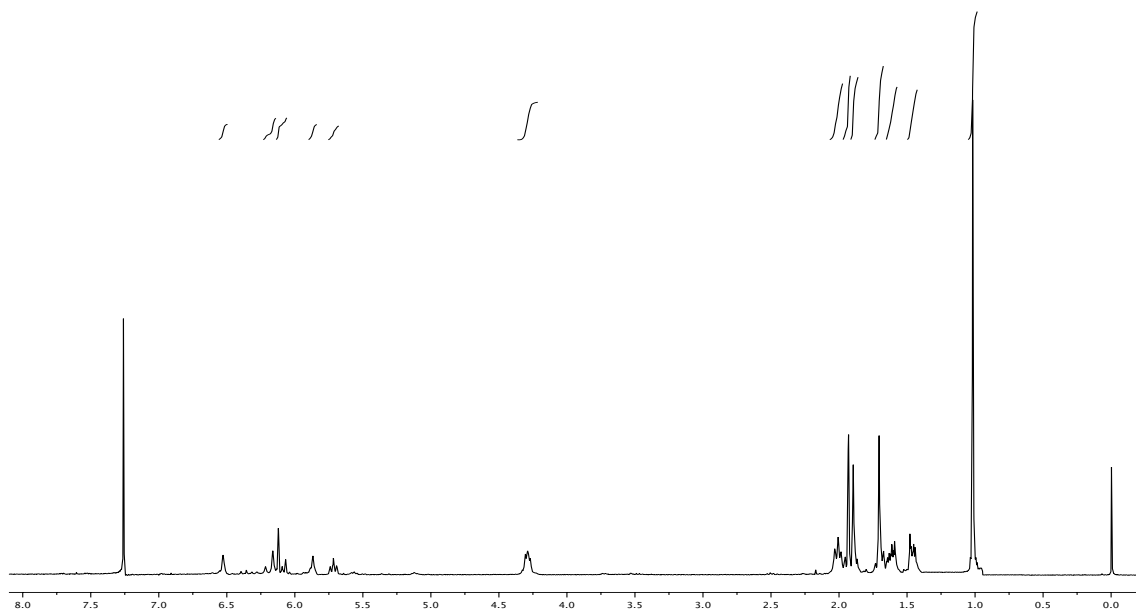
$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



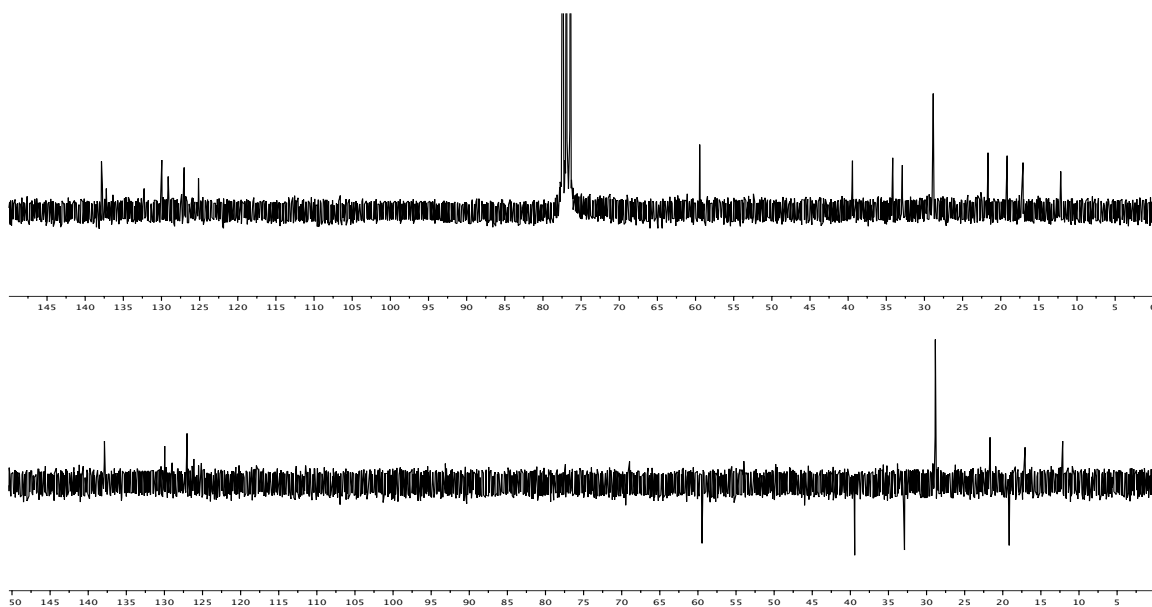


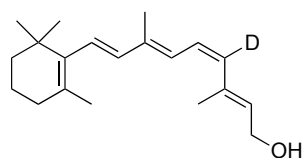
**11-D-3**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



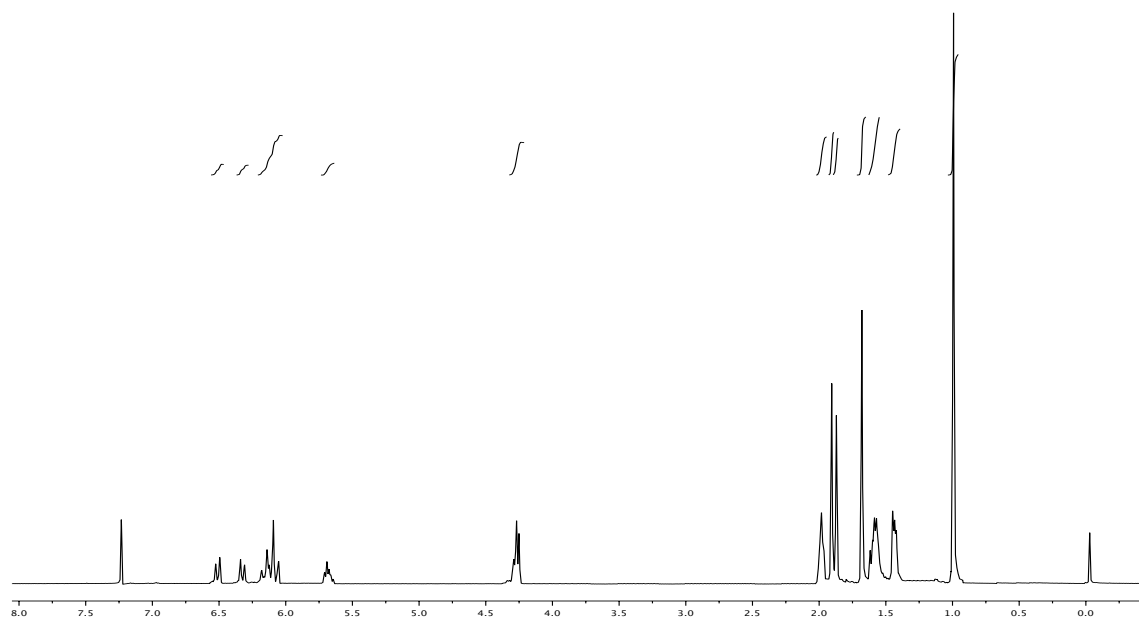
$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



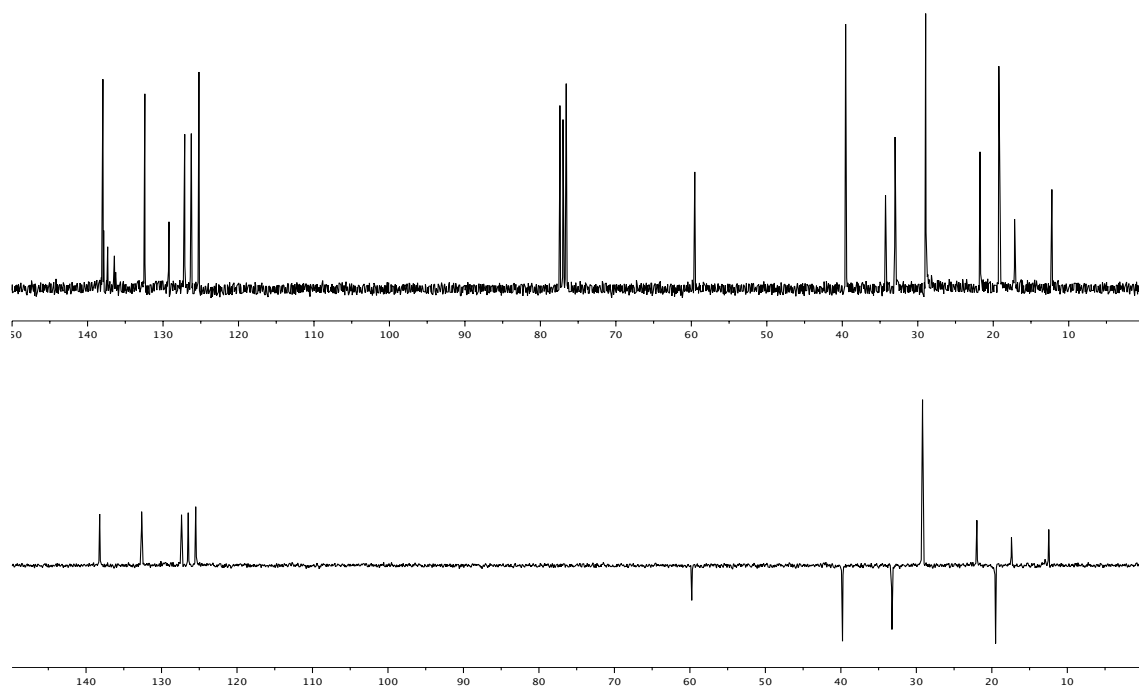


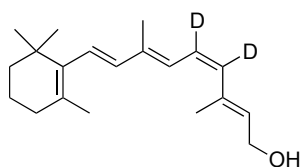
**12-D-3**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



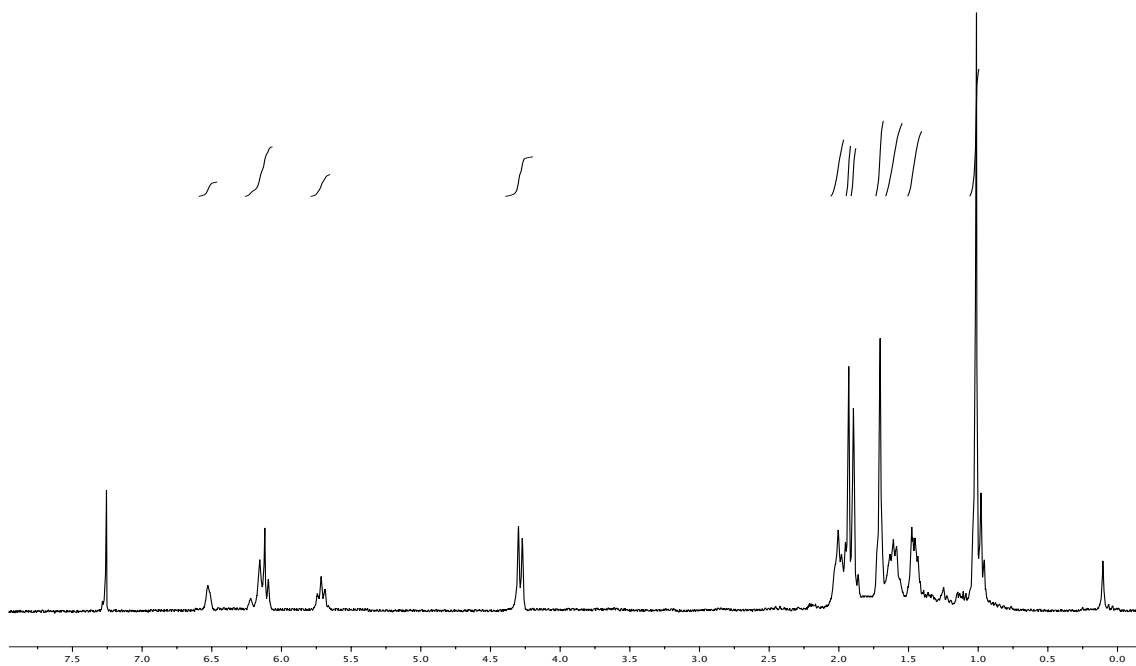
$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



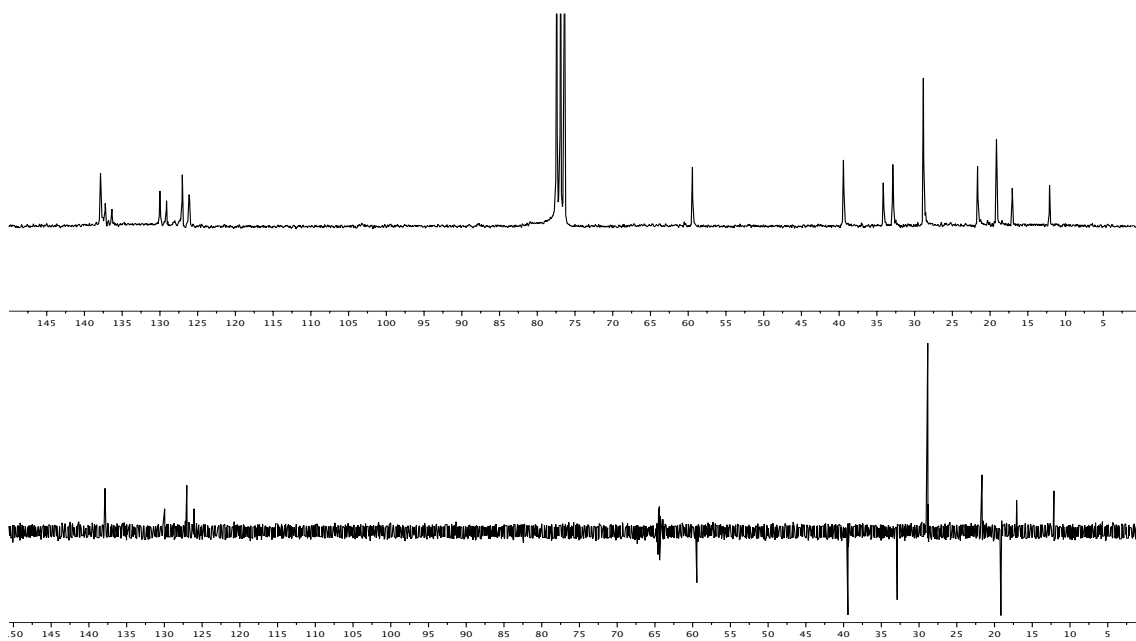


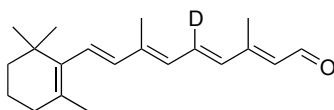
11,12-D<sub>2</sub>-3

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



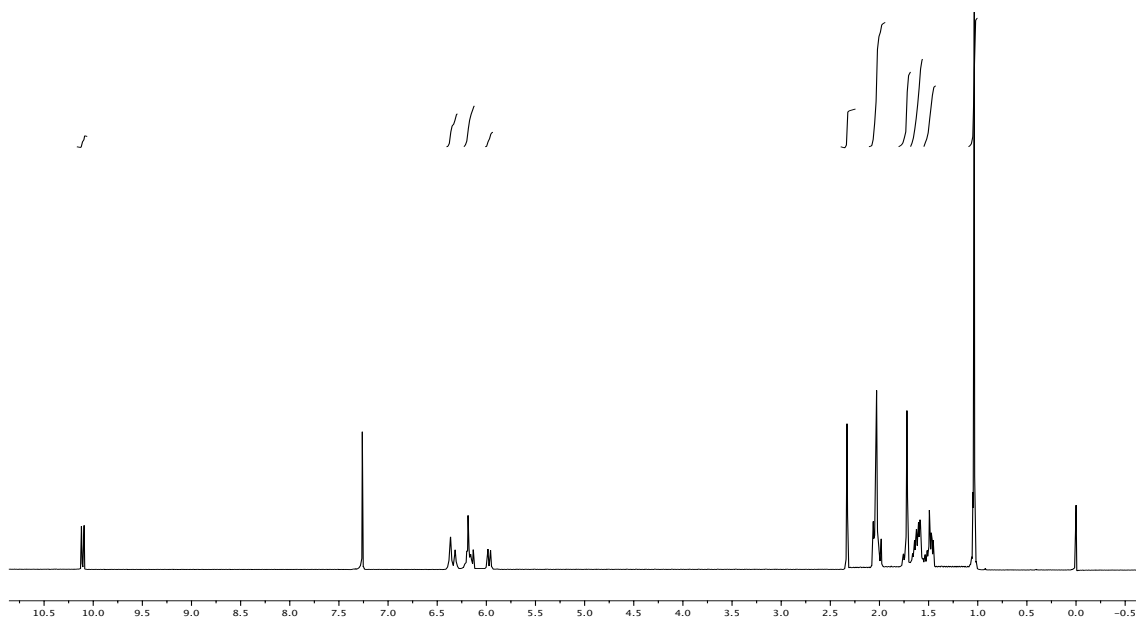
<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



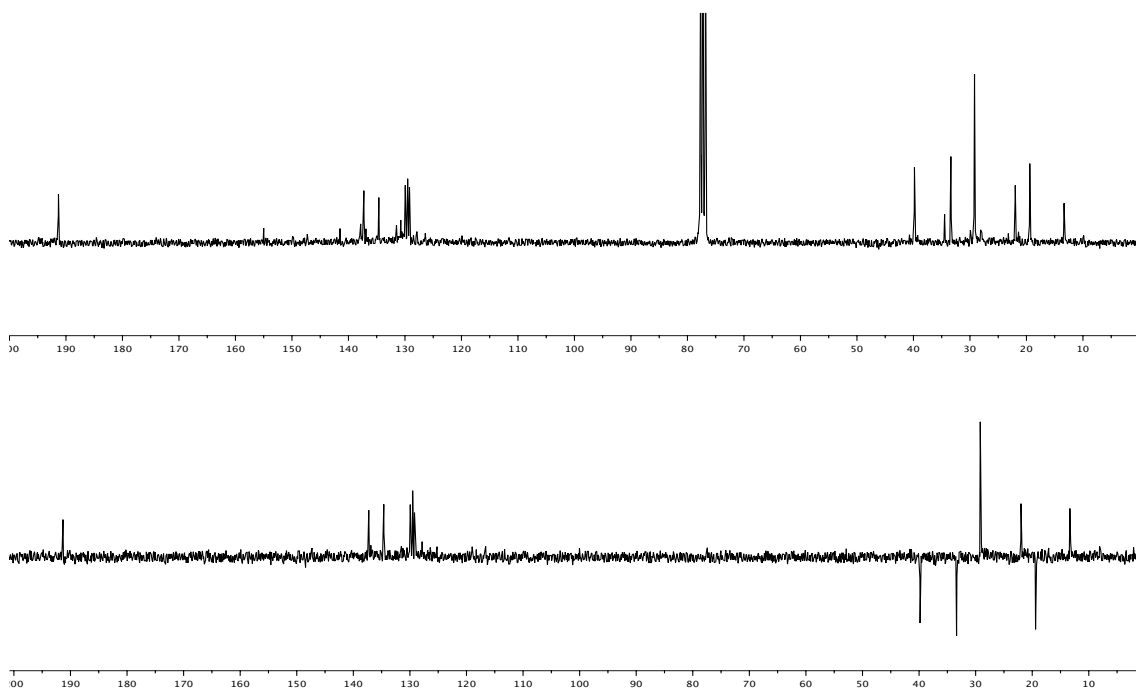


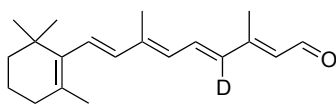
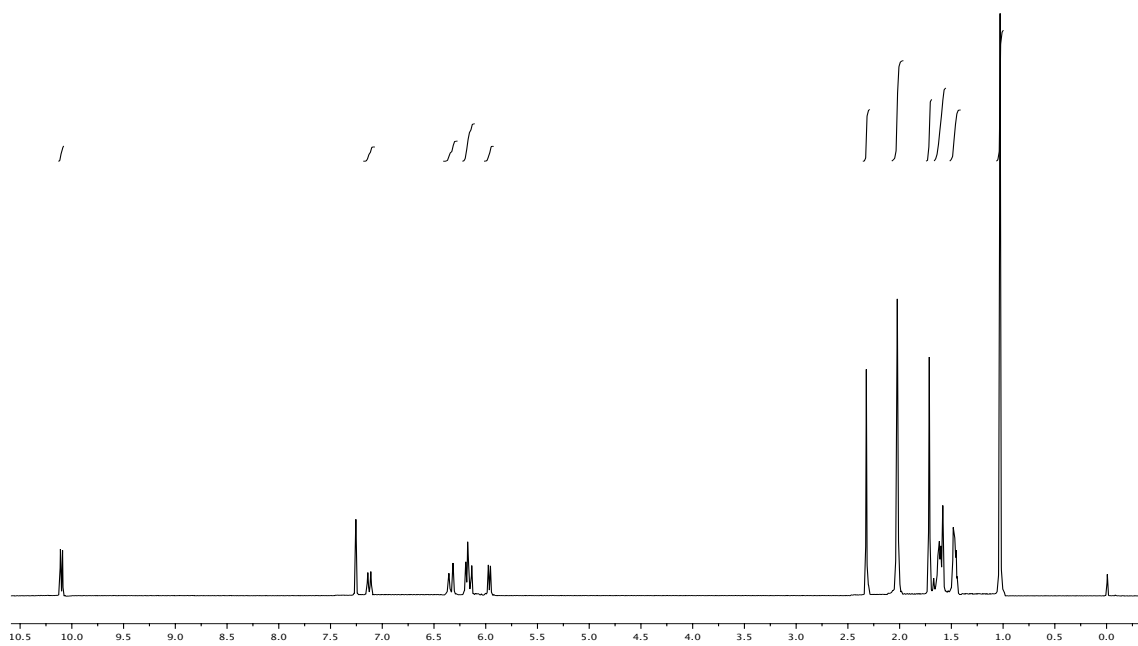
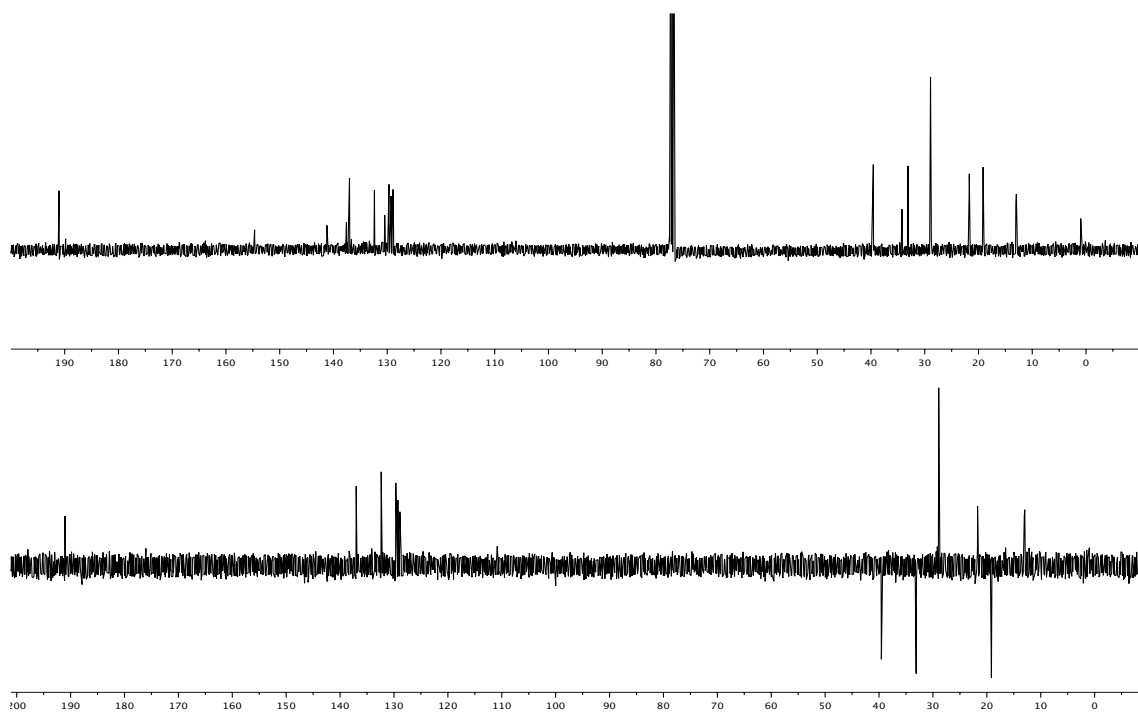
**11-D-2**

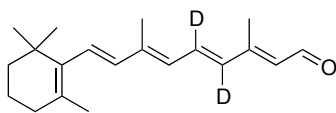
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

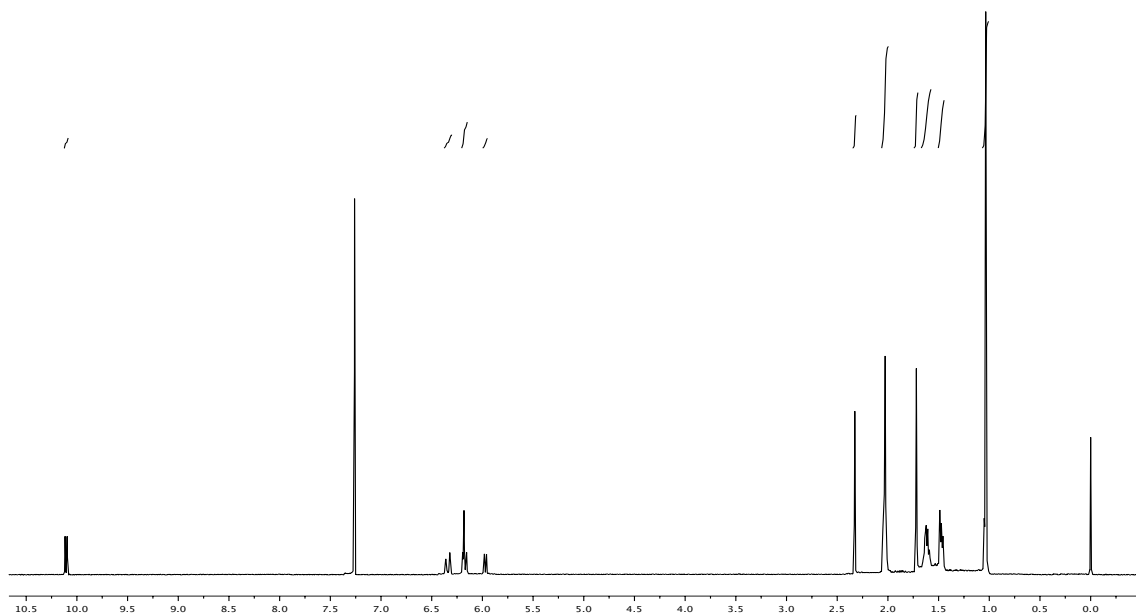


**12-D-2** $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

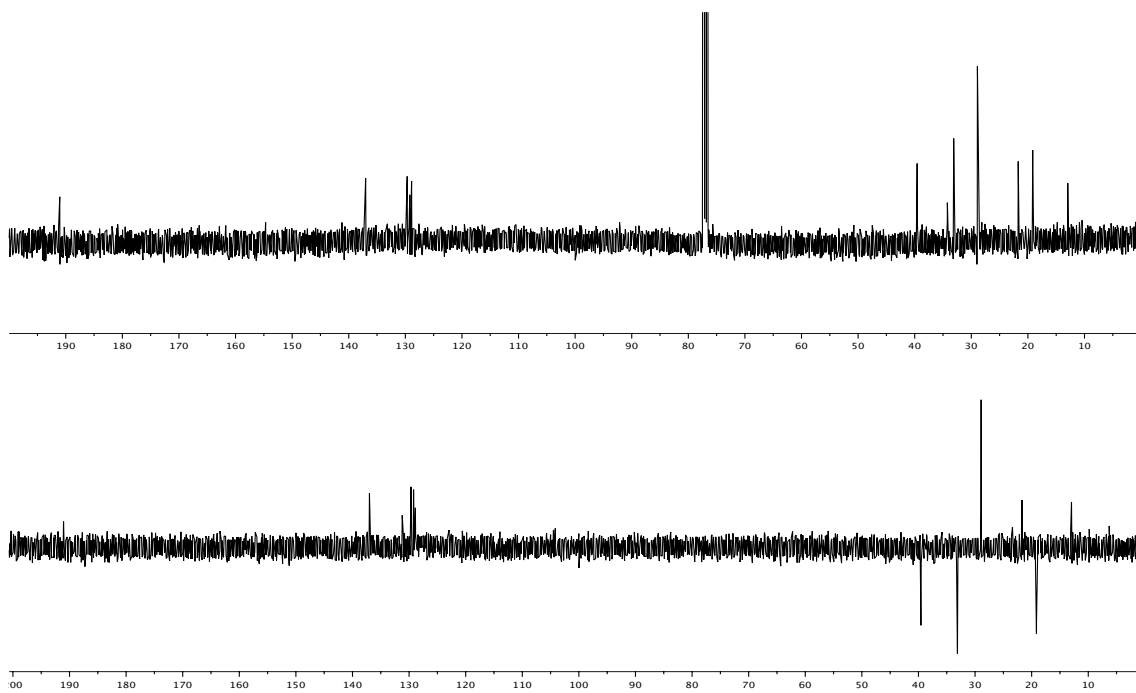


**11,12-D<sub>2</sub>-2**

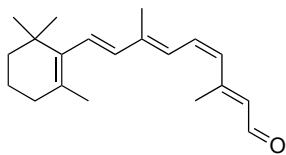
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



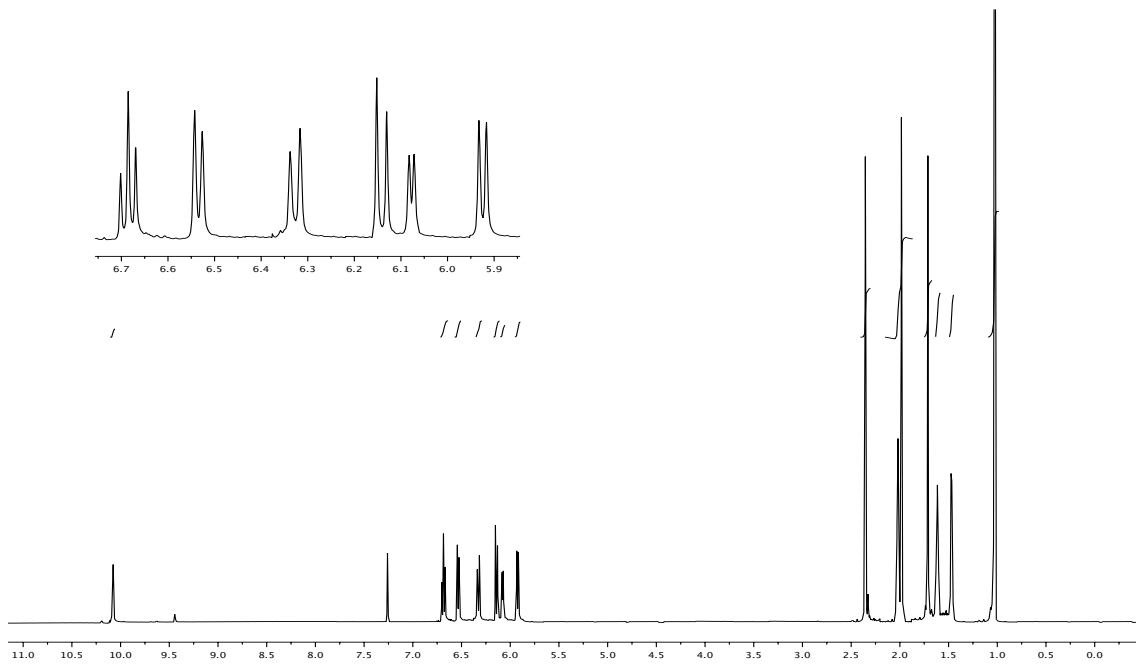
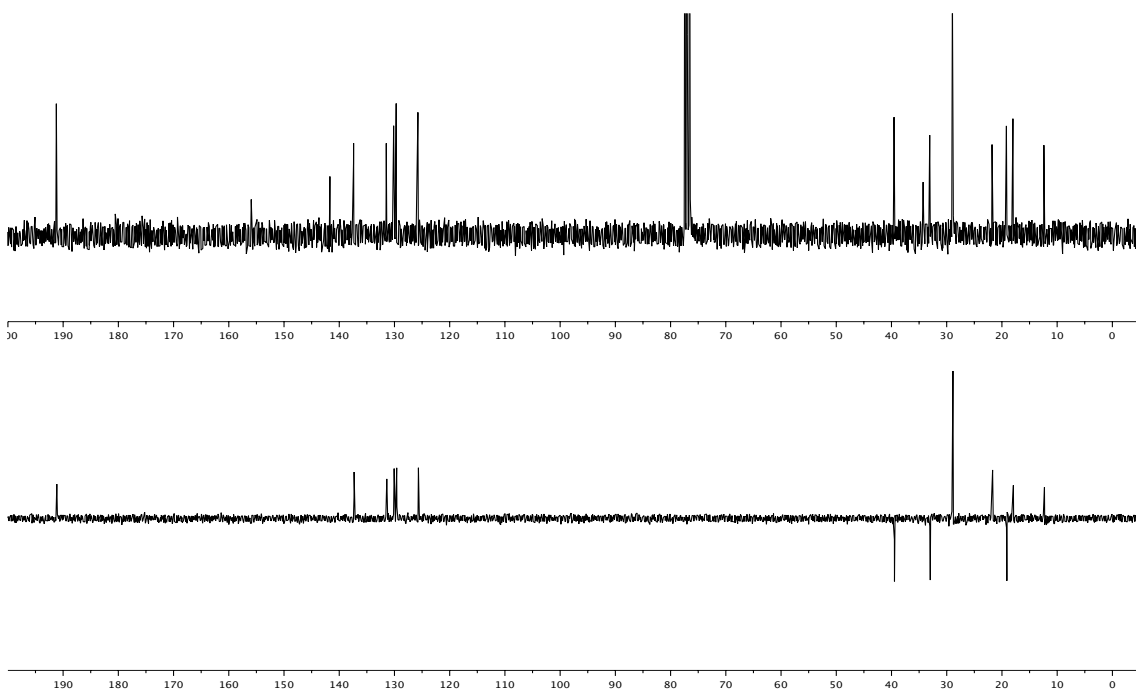
<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

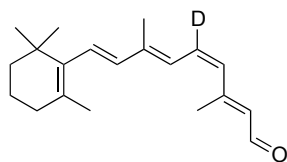






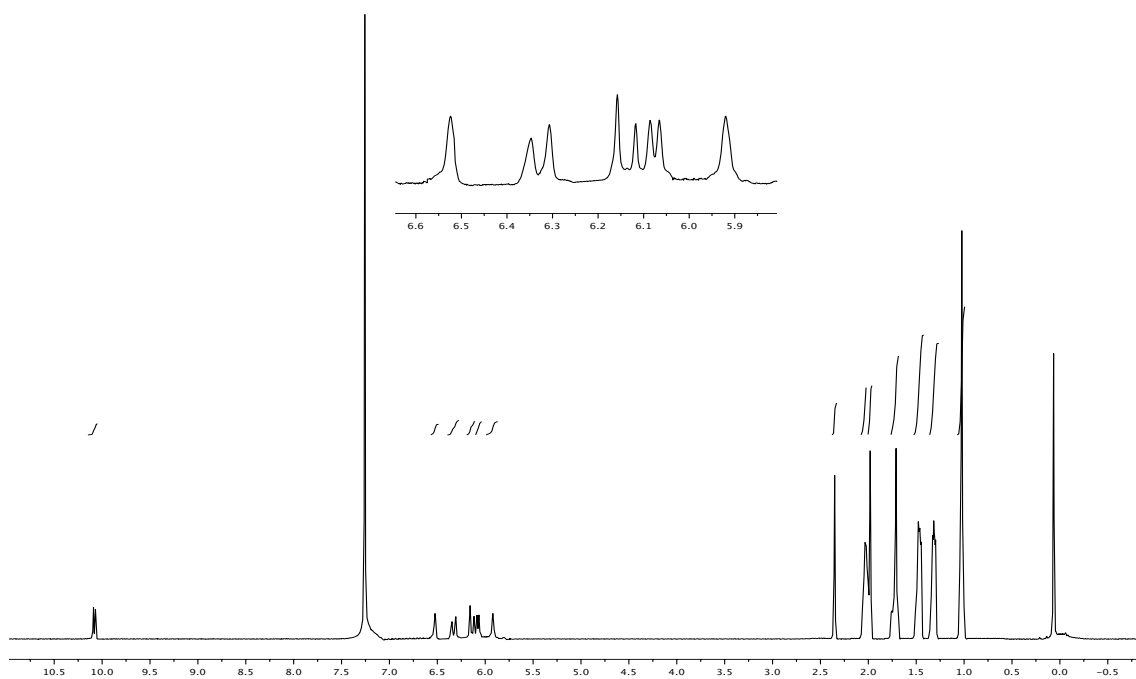
**1**

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

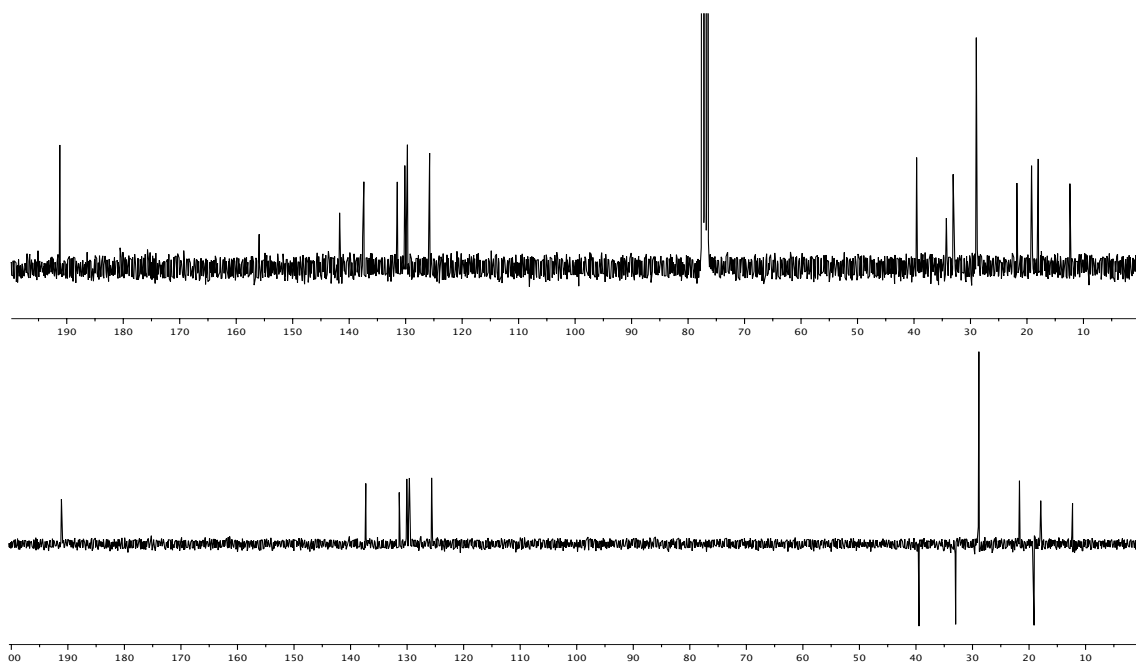


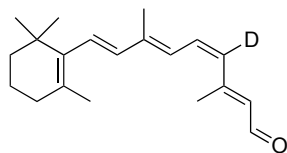
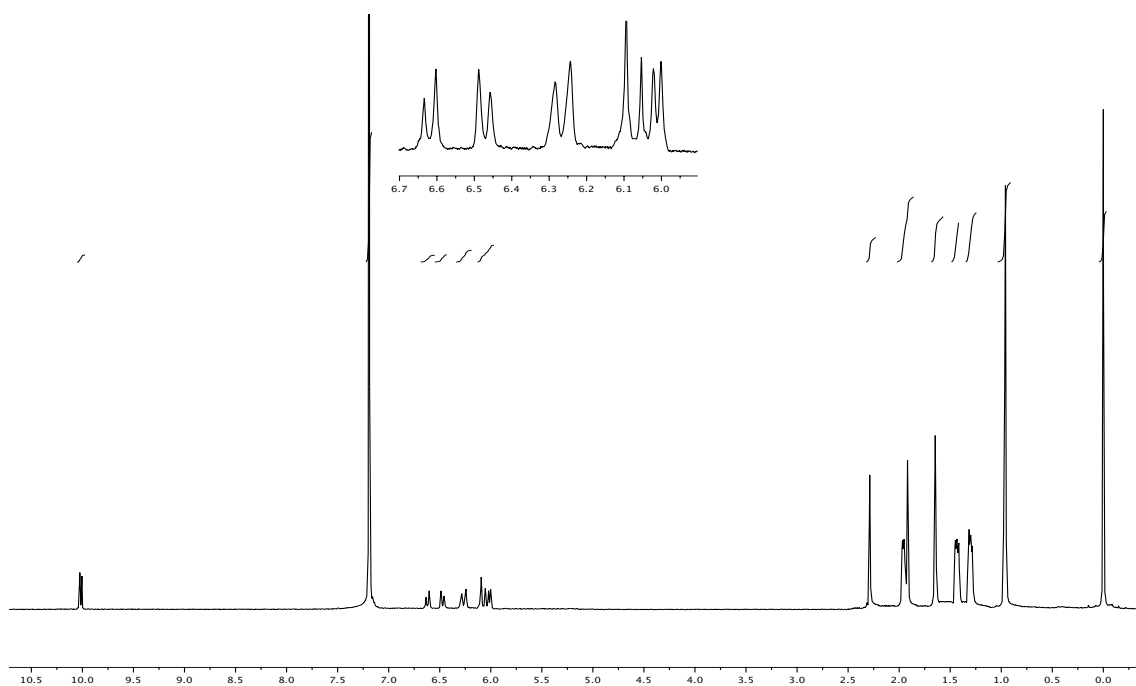
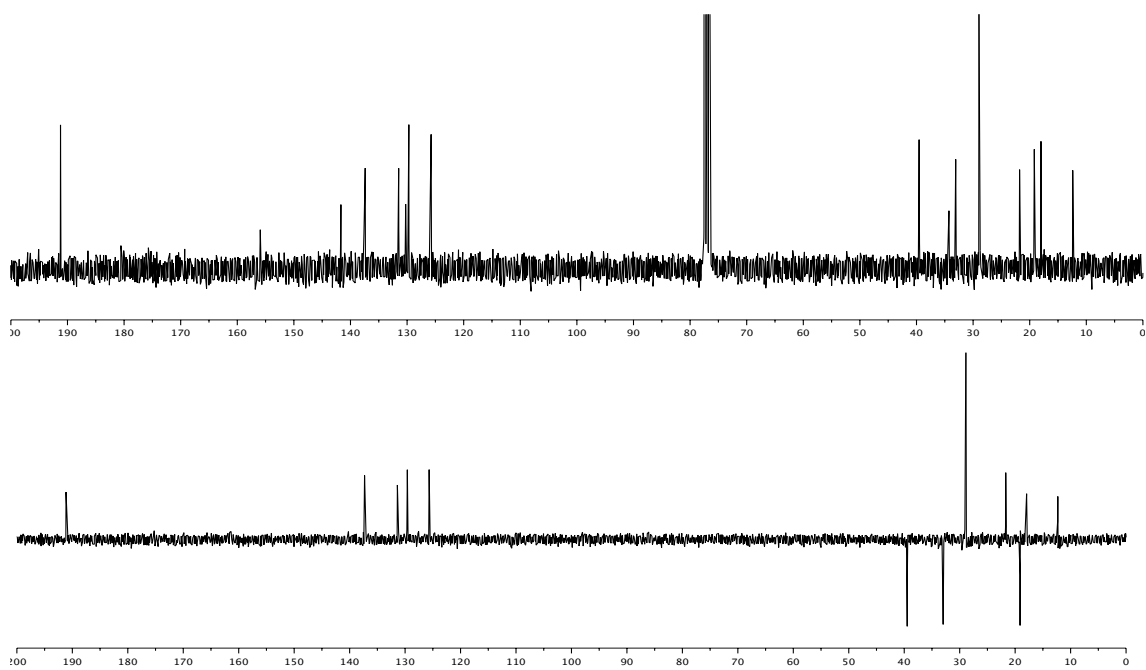
11-D-1

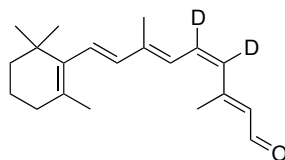
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

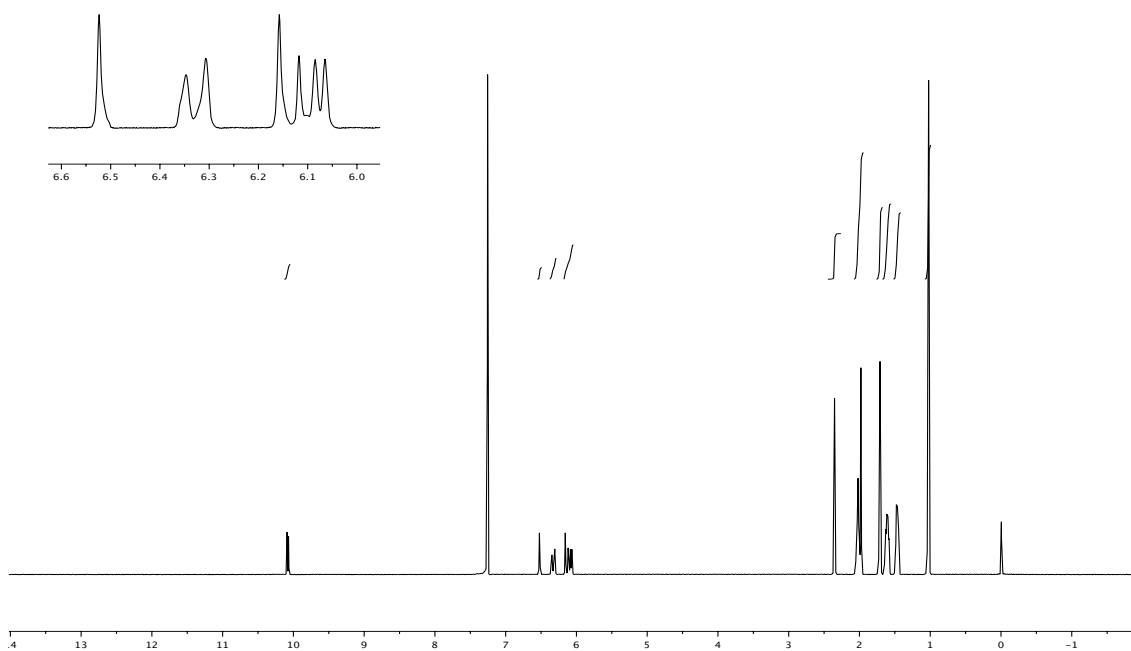


**12-D-1** $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

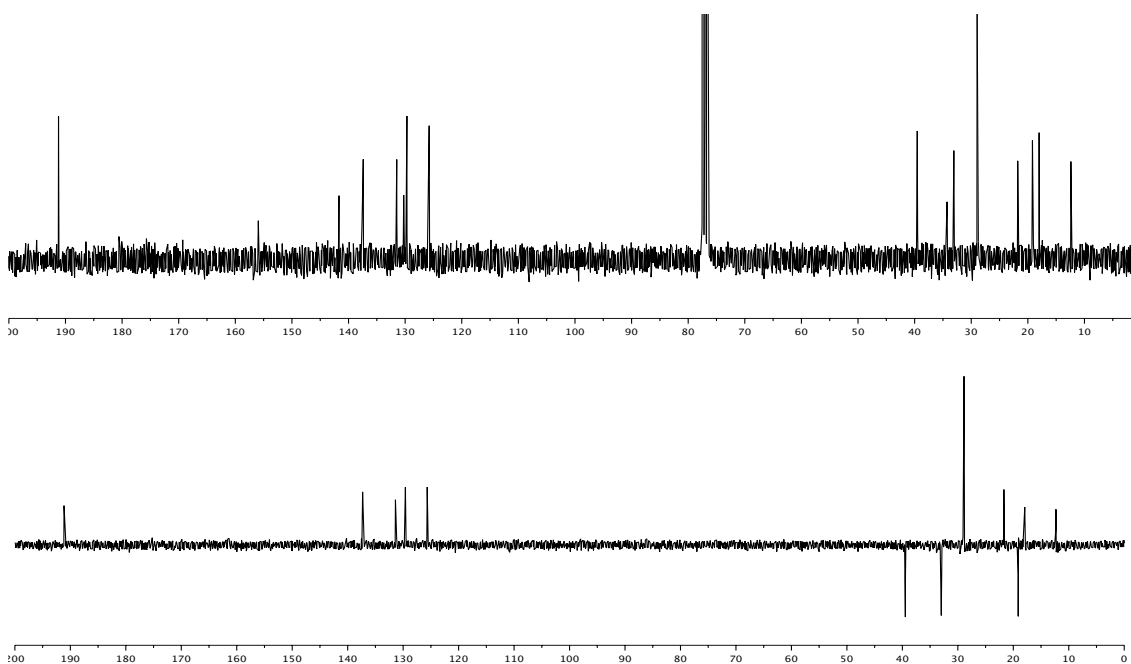


**11,12-D<sub>2</sub>-1**

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



## **IV. PUBLICACIONES**



Hiyama Cross-Coupling Reaction in the  
Stereospecific Synthesis of Retinoids

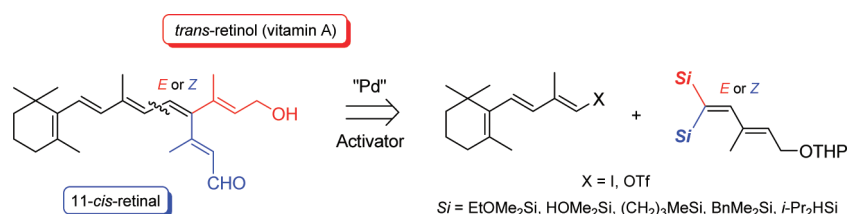
Javier Montenegro, Julián Bergueiro, Carlos Saá, and Susana López\*

Departamento de Química Orgánica, Facultade de Química, Universidade de Santiago  
de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain

susana.lopez.estevez@usc.es

Received November 5, 2008

## ABSTRACT



The first application of the Hiyama reaction to the synthesis of retinoids is reported. A range of organosilicon moieties (siloxanes, silanols and three kinds of “safety-catch” silanols) were successfully coupled, under activation, to obtain *trans*-retinol or 11-*cis*-retinol with high yield and stereoselectivity. The advantageous properties of the silicon-based coupling partners and the mild reaction conditions firmly establish the Hiyama reaction as a viable (even superior) alternative to the traditional Suzuki and Stille couplings in the retinoid field.

Retinoids—vitamin A (**1**), and its structural and functional analogues—have been the subject of intense research for decades because of their critical roles in a variety of biological processes, including vision, cell growth and differentiation, reproduction, embryonic development, and the immune response.<sup>1</sup> Synthetic studies also abound in this field, with the classical routes based on olefin elongation procedures (the Wittig, Horner-Emmons, and Julia reactions) being replaced in the last years by more stereoselective approaches.<sup>2</sup> In this respect, transition metal-catalyzed cross-coupling methods,<sup>3</sup> the well-established Stille and Suzuki reactions in particular, have been extensively applied to the synthesis of retinoids and related polyenes.<sup>4</sup> Nevertheless, significant drawbacks to these reactions, including the toxicity and high molecular weight of organostannanes and the limited stability of organoboranes still constitute serious

limitations and, therefore, the development of more efficient approaches continues to be a major objective.

Organosilicon compounds have recently emerged as an attractive alternative to traditional organometallic donors because of their high chemical stability, low toxicity and ease of handling, and the availability and relatively low cost of the silicon-containing starting materials. Their inherent reluctance to undergo cross-coupling, as a result of the absence of a significant dipole associated with C–Si bond, has been successfully overcome, and a variety of heteroatom-containing silicon species (halosilanes, siloxanes, polysiloxanes, and silanols) have been shown to couple efficiently to organic electrophiles upon treatment with an appropriate

(1) *The Retinoids: Biology, Chemistry and Medicine*; Sporn, M. B., Roberts, A. B., Goodman, D. S., Eds.; Raven: New York, 1993.

(2) For a recent review of the synthesis of retinoids, see: Domínguez, B.; Alvarez, R.; de Lera, A. R. *Org. Prep. Proc. Int.* **2003**, 35, 239.

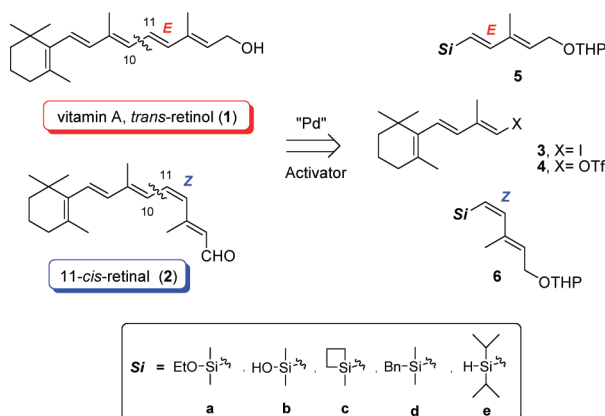
(3) (a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998. (b) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed.; de Meijere, A.; Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004; Vols 1 and 2.

(4) Selected papers on the Suzuki reaction: (a) Torrado, A.; Iglesias, B.; López, S.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **1995**, 51, 2435. (b) de Lera, A. R.; Iglesias, B.; Rodríguez, J.; Alvarez, R.; López, S.; Villanueva, X.; Padrós, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8220. (c) Uenishi, J.; Kawahama, R.; Yonemitsu, O.; Wada, A.; Ito, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 320. (d) Uenishi, J.; Matsui, K.; Wada, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3093. Selected papers on the Stille reaction: (e) Alvarez, R.; Iglesias, B.; López, S.; de Lera, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5659. (f) Thibonnet, J.; Prié, G.; Abarbri, M.; Duchêne, A.; Parrain, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3151. (g) Domínguez, B.; Iglesias, B.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 15071. (h) Wada, A.; Fukunaga, K.; Ito, M. *Synlett* **2001**, 800. (i) Wada, A.; Fukunaga, K.; Ito, M.; Mizuguchi, Y.; Nakagawa, K.; Okano, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 3931. (j) Wada, A.; Matsuura, N.; Mizuguchi, Y.; Nakagawa, K.; Ito, M.; Okano, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8471.

palladium catalyst and a nucleophilic promoter (the Hiyama reaction).<sup>5</sup> Furthermore, the advent of several families of “safety-catch” silanols, that is, stable precursors that can be unmasked *in situ* to reveal the reactive silanol itself (siletanes, silyl hydrides, benzyl-, triallyl-, aryl-, 2-pyridyl-, and 2-thienylsilanes),<sup>6</sup> has raised the synthetic potential of the reaction and firmly established organosilicon cross-coupling as a viable alternative to the Suzuki and Stille protocols.

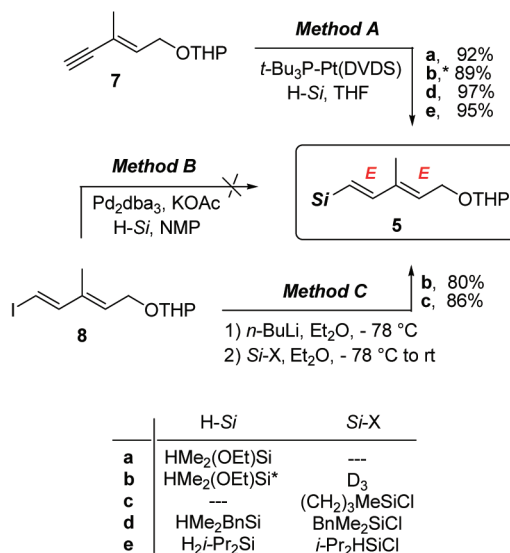
Encouraged by the growing significance of the silicon-based reagents, and as part of our ongoing research on the chemistry and biology of retinoids,<sup>7</sup> we decided to investigate the possibility of applying the Hiyama reaction to the synthesis of these highly conjugated polyenes. Here we describe its use to synthesize the parent metabolite *trans*-retinol (vitamin A, **1**) and the visual chromophore 11-*cis*-retinal (**2**).

**Scheme 1.** Retrosynthetic Analysis



In both cases we emulated previous Suzuki and Stille approaches<sup>4a,7c</sup> by employing the highly convergent “C<sub>14</sub>+C<sub>6</sub>” strategy, in which the key step is the construction of the central C<sub>10</sub>–C<sub>11</sub> single bond. As the electrophilic 14-carbon fragment we planned to use trienyl iodide **3** or triflate **4** (both prepared as described previously),<sup>4a,7c</sup> and as the 6-carbon fragment we planned to use a range of *trans*- and *cis*-alkenyl moieties (dienyl compounds **5** and **6**) comprising two types of oxygen-substituted silanes (siloxanes **a** and silanols **b**) and three kinds of “safety-catch” silanols (siletanes **c**, benzylsilanes **d** and silyl hydrides **e**) (Scheme 1). To prepare dienylsilanes **5** and **6**, we initially considered three established one-step procedures starting from enyne **7** or a vinyl iodide (**8** or **10**) (Schemes 2 and 3): metal-catalyzed

**Scheme 2.** Synthesis of (1*E*,3*E*)-Dienylsilanes **5**



D<sub>3</sub> = hexamethylcyclotrisiloxane  
DVDS = platinum(0)-1,3-divinyl-1,1,3,3-tetramethyldisiloxane  
\*Followed by acid hydrolysis: CH<sub>3</sub>CN- 1.0 M HOAc/NaOAc buffer, pH = 5

hydrosilylation (Method A), metal-catalyzed cross-coupling reaction of the halide to a silicon nucleophile (Method B), and lithium-halogen exchange followed by anion trapping with a silicon electrophile (Method C).

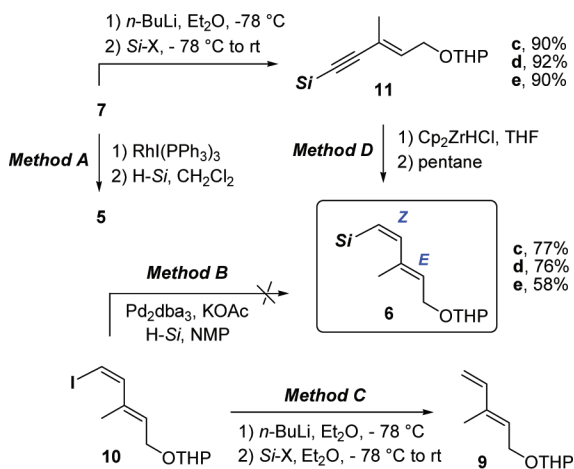
The most direct and atom-economical way of synthesizing alkenylsilanes is hydrosilylation of terminal alkynes (Method A),<sup>8</sup> and a number of transition metal catalysts have been devised to perform this reaction regio- and stereoselectively. Cationic rhodium complexes and platinum catalysts generally afford the β-(*E*)-isomer through *syn*-addition,<sup>9</sup> neutral rhodium catalysts usually give the β-(*Z*)-vinylsilane as the major product,<sup>9</sup> and [RhI(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] can be used to obtain, at will, either (*E*)- or (*Z*)-alkenylsilanes, depending on the reaction conditions.<sup>10</sup> Unlike most other Rh catalysts, [RhI(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] also performs hydrosilylation with silane reagents containing heteroatoms.<sup>11</sup> However, in this work the synthesis of *E*-siloxane **5a** was significantly more efficient using Pt(DVDS) and *t*-Bu<sub>3</sub>P,<sup>12</sup> which gave a 92% yield in 1 h at rt (Scheme 2), than with other platinum catalysts [Cl<sub>2</sub>PtCOD, H<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>] or [RhI(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] (data not shown); and hydrolysis of **5a** at optimal pH (pH = 5, CH<sub>3</sub>CN 1.0 M HOAc/NaOAc buffer)<sup>13</sup> cleanly provided silanol **5b** in 89% overall yield for the one-pot silylation-hydrolysis procedure (Scheme 2). No attempt was made to prepare siletane **5c** by this procedure, because the required hydrosilane reagent is not commercially available; but the conditions optimized for **5a** gave even better results in the cases of benzylsilane **5d** and silyl hydride **5e**, which were obtained in almost quantitative yield (Scheme 2).

Unfortunately, attempts to prepare the *Z*-dienylsilanes **6** by formal *anti*-hydrosilylation of enyne **7**, under tunable [(Cp\**Rh*Cl<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sup>9</sup> or stereodivergent [RhI(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>10</sup> conditions, afforded only the corresponding *E*-isomers **5** (Scheme 3).<sup>14</sup>

(5) (a) Hiyama, T.; Hatanaka, Y. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471. (b) Hiyama, T. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998; Chapter 10. (c) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 835. (d) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1531. (e) Hiyama, T.; Shirakawa, E. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 61. (f) Denmark, S. E.; Ober, M. H. *Aldrichimica Acta* **2003**, *36*, 75. (g) Sahoo, A. K.; Oda, T.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1715. (h) Denmark, S.; Sweis, R. F. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed.; de Meijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004; Vol. 1, Chapter 4.



**Scheme 3.** Synthesis of (1*Z*,3*E*)-Dienylsilanes **6**



We therefore turned our attention to Method B. Although the cross-coupling reaction of organic halides to a silicon source (disilanes, monohydrosilanes, or dihydrosilanes), using Pd, Rh, or Pt complexes as catalysts, has proven to be a useful route to functionalized arylsilanes,<sup>15</sup> only two instances of its use for silicon-alkenyl-carbon bond formation have been reported to date:<sup>16</sup> Hiyama prepared vinyl- and dienylsilanes by coupling the corresponding halides to hexamethyldisilane under TASF-promoted Pd(0) catalysis; and Masuda reported the efficient coupling of alkenyl iodides to hydrosilanes using Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> as catalyst, KOAc as base, and amide solvents (NMP). Discouragingly, in the present work, neither of these protocols allowed the preparation of silanes **6** from iodide **10** or of silanes **5** from iodide **8** (Schemes 2 and 3), affording only starting materials or complex reaction mixtures.

The reaction of silicon electrophiles with organo-lithium or organomagnesium reagents (Method C) is a classical means of obtaining access to organosilicon compounds.<sup>17</sup>

In this work, the metalation of *E*-vinyl iodide **8** with *n*-BuLi, followed by trapping of the resulting anion with hexamethylcyclotrisiloxane (D<sub>3</sub>) or chloromethylsilacyclobutane, uneventfully afforded silanol **5b** and siletane **5c** in yields of 80% and 86%, respectively (Scheme 2). Surprisingly, however, failure met attempts to trap this vinyl anion with benzyldimethylchlorosilane or diisopropylchlorosilane to obtain silanes **5d** and **5e**, and it was similarly impossible to obtain any of the *cis*-silanes **6** by applying Method C to *cis*-vinyl iodide **10**. In all these cases of failure, the inability of the anions that were generated to trap the silicon electrophile resulted in the main reaction product after workup being the terminal alkene **9** (Scheme 3).

In view of the apparent impossibility of preparing *cis*-silanes **6** by means of one-step protocols, we turned to a two-step sequence based on the *cis*-selective reduction of the corresponding 1-alkynylsilane precursors (Method D).<sup>18</sup> Gratifyingly, the precursors required for **6c–e**, alkynylsilanes **11c–e** were obtained uneventfully by metalation of enyne **7** and anion trapping with chloromethylsilacyclobutane, benzyldimethylchlorosilane, or chlorodiisopropylsilane; subsequent reaction with Cp<sub>2</sub>Zr(H)Cl<sup>19</sup> and pentane afforded the desired coupling partners **6c–e** in yields of 77, 76, and 58%, respectively (Scheme 3). Unfortunately, the method could not be applicable to the preparation of **6a–b** because of the unavailability of the required silicon electrophile and the instability of the alkynylsilane precursor, respectively.

With the organosilicon reagents **5a–e** and **6c–e** in hand, we investigated the Hiyama cross-coupling reactions. Addition of TBAF (1.0 M in THF, 2–3 equiv) to a solution of **5** or **6** (1.5–2.5 equiv) in THF, followed by stirring for 30 min at rt, sequential addition of trienyl iodide **3** and Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (0.05–0.1 equiv) and stirring for a further 1–4 h, afforded retinyl ethers **12** and **13** as pure isomers in yields that in most cases were in the range 75–90% (Scheme

(12) (a) Chandra, G.; Lo, P. Y.; Hitchcock, P. B.; Lappert, M. F. *Organometallics* **1987**, *6*, 191. (b) Denmark, S. E.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1073.

(13) Denmark, S. E.; Kallemeyn, J. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3483.

(14) Possibly through isomerization of initially produced *Z*-isomers, via an insertion-β-elimination mechanism, in the presence of a catalytic amount of hydrosilane and the Rh catalyst. See: Mori, A.; Takahisa, E.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1522.

(15) Some significant references: Pd (hydrosilanes): (a) Murata, M.; Suzuki, K.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8569. (b) Manoso, A. S.; DeShong, P. J. *Org. Chem.* **2001**, *66*, 7449. (c) Yamanoi, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9607. Pd (dihydrosilanes): (d) Yamanoi, Y.; Taira, T.; Sato, J.; Nakamura, I.; Nishihara, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4543. Pd (disilanes): (e) Matsumoto, H.; Nagashima, S.; Kato, T.; Nagai, Y. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 279. (f) See ref 13. Rh catalyst: (g) Murata, M.; Ishikura, M.; Nagata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1843. (h) Yamanoi, Y.; Nishihara, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7157. (i) Murata, M.; Yamasaki, H.; Ueta, T.; Nagata, M.; Ishikura, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4087. Pt catalyst: (j) Hamze, A.; Provot, O.; Alami, M.; Brion, J.-D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 931.

(16) (a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4715. (b) Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9255.

(17) (a) Sieburth, S. M.; Fensterbank, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6314. (b) Denmark, S. E.; Wehrli, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 565. (c) Denmark, S. E.; Neuville, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3221. (d) Denmark, S. E.; Pan, W. J. *Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 98. (e) Morrill, C.; Mani, N. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1505.

(18) (a) Denmark, S. E.; Choi, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5821. (b) Trost, B. M.; Frederiksen, M. U.; Papillon, J. P. N.; Harrington, P. E.; Shin, S.; Shireman, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3666.

(19) Reduction of alkynylboronates and stannanes with Schwartz's reagent has been reported, for example, in ref 7c.

(6) Spivey, A. C.; Gripton, C. J. G.; Hannah, J. P. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 211.

(7) (a) López, S.; Rodríguez, V.; Montenegro, J.; Saá, C.; Alvarez, R.; López, C. S.; de Lera, A. R.; Simón, R.; Lazarova, T.; Padrós, E. *ChemBiochem* **2005**, *6*, 2078. (b) Silva, C.; Nieto, O.; López, S.; de Lera, A. R. *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 116. (c) López, S.; Montenegro, J.; Saá, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9572.

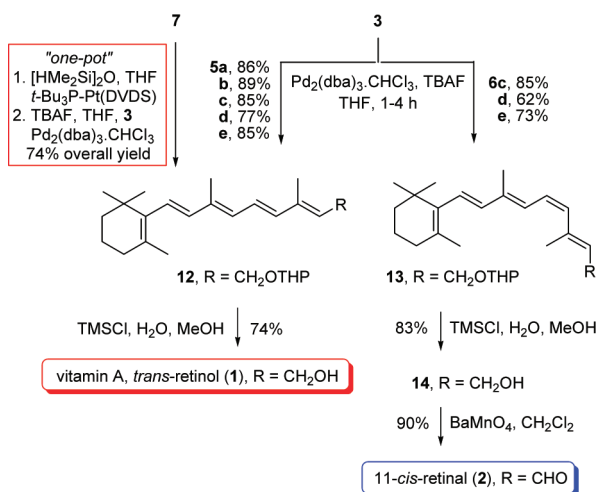
(8) (a) Ojima, I. In *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*; Patai, S., Rappoport, Z., Eds.; John Wiley: Chichester, 1989; p 1479. (b) Hiyama, T.; Kusumoto, T. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 8, p 763. (c) Ojima, I.; Li, Z.; Zhu, J. In *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*; Rappoport, Z., Apeloig, Y., Eds.; Wiley: New York, 1998; p 1687.

(9) For a recent example of tunable selectivity using rhodium catalysts, see: Fallor, J. W.; D'Allesio, D. G. *Organometallics* **2002**, *21*, 1743.

(10) (a) Mori, A.; Takahisa, E.; Kajiro, H.; Hirabayashi, K.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **1998**, 443. (b) Mori, A.; Takahisa, E.; Kajiro, H.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Polyhedron* **2000**, *19*, 567. (c) Mori, A.; Takahisa, E.; Kajiro, H.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Macromolecules* **2000**, *33*, 1115. (d) Mori, A.; Takahisa, E.; Yamamura, Y.; Kato, T.; Mudalige, A. P.; Kajiro, H.; Hirabayashi, K.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Organometallics* **2004**, *23*, 1755.

(11) Ru-catalyzed stereodivergent hydrosilylation has also been reported, but mainly in relation to arylvinylsilanes. See: Katayama, H.; Taniguchi, K.; Kobayashi, M.; Sagawa, T.; Minami, T.; Ozawa, F. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *645*, 192.

#### Scheme 4. Hiyama Cross-Coupling Reactions



4). Fluoride-free coupling of iodide **3** to silanol **5b** was also possible but was rather less efficient: under  $\text{Ag}_2\text{O}$  activation<sup>20</sup> [ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 50 °C, 12 h], the yield of the retinyl ether **12** was 61%, while under TMSOK activation<sup>21</sup> ( $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ , dioxane, 3 h), the reaction proceeded at rt but the yield was again lower than with TBAF (74% as against 89%).

We also found it possible to obtain compound **12** from **7** by an efficient one-pot hydrosilylation/cross-coupling sequence (Scheme 4). Following Denmark,<sup>12,22</sup> we hydro-

(20) (a) Hirabayashi, K.; Kawashima, J.; Nishihara, Y.; Mori, A.; Hiyama, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 299. (b) Hirabayashi, K.; Mori, A.; Kawashima, J.; Suguu, M.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5342.

(21) (a) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6439. (b) Denmark, S. E.; Baird, J. D. *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 4954.

(22) (a) Denmark, S. E.; Wang, Z. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 54. (b) Thiot, C.; Schmutz, M.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Chem.-Eur. J.* **2007**, *13*, 971.

silylated enyne **7** with tetramethyldisiloxane, under  $t\text{-Bu}_3\text{P-Pt(DVDS)}$  catalysis, and then coupled the resulting vinylsiloxane *in situ* to trienyl iodide **3** under Pd catalysis with activation by fluoride, obtaining *trans*-retinyl ether **12** in a remarkable 74% overall yield.

By contrast with iodide **3**, triflate **4** failed to couple to **5** or **6**. Indeed, very few examples of triflate-organosilicon coupling have been reported in the literature,<sup>23</sup> although Hiyama described a pioneer coupling of fluorosilanes with aryl and alkenyl triflates using  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  and TBAF, and Denmark coupled alkenylsilanols with triflates and nonaflates using  $\text{TBAF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{PdBr}_2$  and  $(2\text{-biphenyl})(t\text{-Bu})_2\text{P}$ . In the present study, neither of these protocols worked, the only products isolated from the reaction mixtures being starting materials.

Finally, the synthesis of the target retinoids was completed by deprotection of retinyl ethers **12** and **13** [ $\text{TMSCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , MeOH, 5min], which afforded *trans*-retinol (**1**) and 11-*cis*-retinol (**14**) in 74 and 83% yield, respectively, and subsequent oxidation of **14** [ $\text{BaMnO}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ] to obtain 11-*cis*-retinal (**2**) in 90% yield (Scheme 4).

To sum up, the Hiyama cross-coupling reaction has been applied, for the first time, to the stereospecific synthesis of retinoids. The approach is inexpensive, harmless and highly efficient, and establishes a reliable (even superior) alternative to the traditional Suzuki and Stille couplings.

**Acknowledgment.** Support of this research by the Spanish Ministry of Science and Innovation under Project CTQ2008-06557BQU, and by the Xunta de Galicia under Projects 2007/XA084 and INCITE08PXIB209024PR, is gratefully acknowledged.

OL802551A

(23) (a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2719. (b) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3771.

# Cross-Coupling Reactions of Organosilicon Compounds in the Stereocontrolled Synthesis of Retinoids

Julián Bergueiro,<sup>[a]</sup> Javier Montenegro,<sup>[b]</sup> Fermín Cambeiro,<sup>[b]</sup> Carlos Saá,<sup>[b]</sup> and Susana López<sup>\*[a]</sup>

**Abstract:** This paper presents a full account of the use of Hiyama cross-coupling reactions in a highly convergent approach to retinoids in which the key step is construction of the central C10–C11 bond. Representatives of two families of oxygen-activated dienyl silanes (ethoxysilanes and silanols) and of all reported families of “safety-catch” silanols (siletanes, silyl hydrides, allyl-, benzyl-, aryl-, 2-pyridyl- and 2-thienyl-

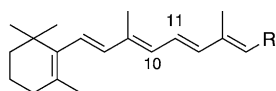
silanes) were regio- and stereoselectively prepared and stereospecifically coupled to an appropriate electrophile by treatment with a palladium catalyst and a nucleophilic activator. Both all-*trans* and 11-*cis*-retinoids, and their

chain-demethylated analogues, were obtained in good yields regardless of the geometry (*E/Z*) and of the steric congestion in each fragment. This comprehensive study conclusively establishes the Hiyama cross-coupling reaction, with its mild reaction conditions and stable, easily prepared, ecologically advantageous silicon-based coupling partners, as the most effective route to retinoids reported to date.

**Keywords:** C–C coupling • organic synthesis • retinoids • silicon • stereochemistry

## Introduction

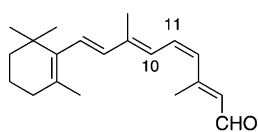
The term retinoid collectively describes a class of over 4000 natural or synthetic molecules that are structurally and/or functionally related to vitamin A (*trans*-retinol, **1**). Native



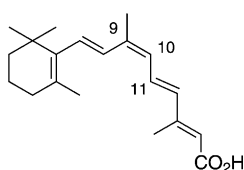
R = CH<sub>2</sub>OH, vitamin A (*trans*-retinol, **1**)

R = CHO, *trans*-retinal (**3**)

R = CO<sub>2</sub>H, *trans*-retinoic acid (**4**)



11-*cis*-retinal (**2**)



9-*cis*-retinoic acid (**5**)

retinoids play crucial roles in a variety of biological processes that are critically dependent on the geometry of the polyene side chain and the nature of its polar terminal group.<sup>[1]</sup> All-*trans*-retinol (**1**) is required for the normal development of many cell types, and is the precursor for many other retinoids.<sup>[2]</sup> Retinaldehydes act as chromophores in protein photoreceptors.<sup>[3]</sup> 11-*cis*-retinal (**2**) is the ligand of rhodopsin, the pigment responsible for light absorption in the visual process,<sup>[4]</sup> and all-*trans*-retinal (**3**) binds to bacteriorhodopsin, the light-driven proton pump in *Halobacterium salinarum*.<sup>[5]</sup> All-*trans*- and 9-*cis*-retinoic acids (**4** and **5**, respectively) are nuclear signalling molecules, **4** targeting retinoic acid receptors (RARs) and **5** retinoic X receptors (RXRs); both play essential roles in vertebrate growth and development, the immune response and reproduction.<sup>[6]</sup>

In recent decades, a wide range of synthetic retinoids have been prepared. Some have been used to study the complex biological processes mentioned above, some have been investigated as possible therapeutic agents with greater potency and/or less toxicity than natural retinoids, and some have been designed for specific technological applications.<sup>[7]</sup> However, fuller exploration of the potential of retinoids in these important fields of application has been held back by the difficulties of their efficient synthesis, which centre on two main issues: first, the sensitivity of the polyene system to light, oxygen and many common synthetic reagents and second, the control of stereochemistry during the formation of each double bond.<sup>[8]</sup>

In this latter respect, strategies based on classical olefin elongation procedures (Wittig, Horner–Emmons, Peterson and Julia reactions) have been successfully applied to the *trans*-series but have often afforded *cis*-retinoids as mixtures of isomers.<sup>[9]</sup> As a consequence, more stereoselective ap-

[a] J. Bergueiro, Prof. Dr. S. López  
Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química  
Universidad de Santiago de Compostela,  
15782 Santiago de Compostela (Spain)  
Fax: (+34) 981-591-014  
E-mail: susana.lopez.estevez@usc.es

[b] Dr. J. Montenegro, F. Cambeiro, Prof. Dr. C. Saá  
Centro Singular de Investigación en Química  
Biológica y Materiales Moleculares (CIQUS)  
Universidad de Santiago de Compostela (Spain)

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201103360>.

proaches have had to be developed. In particular, transition-metal-catalysed cross-coupling reactions between organometallic nucleophiles and organic electrophiles<sup>[10]</sup> (notably the Negishi, Suzuki–Miyaura and Stille–Kosugi–Migita reactions) have been extensively applied to the stereospecific synthesis of both all-*trans* and *cis* retinoids, and currently provide the main access route to these highly conjugated polyenes.<sup>[11]</sup>

Unfortunately, even these powerful cross-coupling methods suffer from a number of major drawbacks, most of them related to the nature of the organometallic donors. For instance, even though organostannanes can be reacted with a diverse assortment of electrophiles, large excesses and forcing conditions are sometimes required to prevent homodimerization of the organotin reagent, and removal of the toxic tin byproducts is irksome. Some boronic acids and esters are difficult to synthesise and purify, undergo degradation during extended storage (some need to be prepared *in situ*) and can suffer protodeborylation under cross-coupling conditions. In addition, *E/Z* selectivity can be partially lost in both reactions in certain cases of low reactivity.<sup>[12]</sup> Finally, although highly stereoselective syntheses of vitamin A by using Negishi reactions have been reported,<sup>[11a,b]</sup> drawbacks such as the sensitivity of organozincs to moisture and oxygen seem likely to be responsible for the scarce use of these reagents in this field. The development of organometallics that are more cost effective, easier to prepare and handle and less toxic than existing compounds is therefore still an active area of research.<sup>[13]</sup>

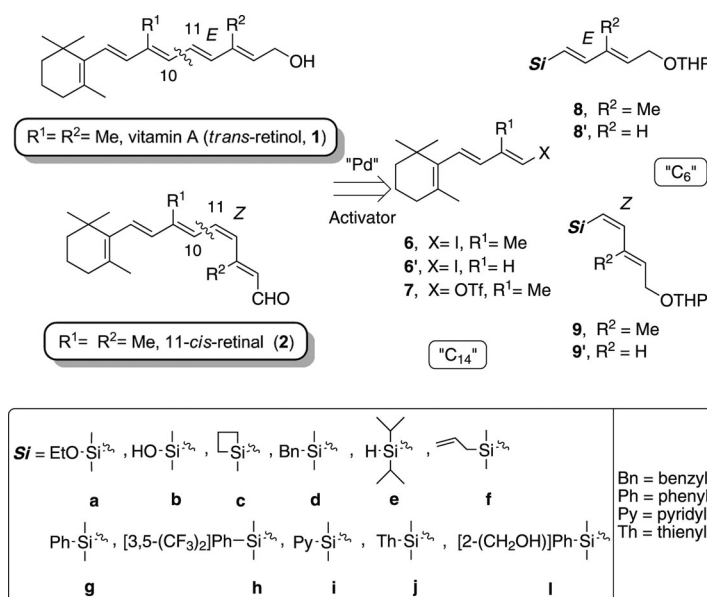
In the past decade, considerable attention has focused on the synthetic use of silicon-containing reagents, which are stable, easily introduced into organic substrates, applicable to a wide range of chemical transformations and relatively non-toxic. Though inherently reluctant to cross-couple (because C–Si bonds have no significant associated dipole), this impediment was successfully overcome by Hiyama and co-workers.<sup>[14]</sup> Since then, numerous heteroatom-functionalised silicon moieties, including halosilanes, oxysilanes, silanols, cyclic silyl ethers and polysiloxanes, have been shown to undergo cross-coupling under mild conditions with aryl, alkenyl, alkynyl and alkyl electrophiles upon treatment with an appropriate palladium catalyst and a nucleophilic promoter. Furthermore, the scope of the reaction has been extended by the advent of “safety-catch” silanols,<sup>[15]</sup> which are stable under conditions that heteroatom-substituted silanes may not tolerate, but which can nonetheless be activated for cross-coupling *in situ*. Hiyama cross-coupling is now a well-established methodology for the synthesis of organic materials<sup>[16]</sup> and complex natural products.<sup>[14]</sup>

As part of our ongoing research into the chemistry and biology of natural and synthetic retinoids,<sup>[17]</sup> we recently reported the first application of the Hiyama reaction to the synthesis of these highly conjugated metabolites. We found that in this field too, organosilicon-based cross-coupling reactions can compete advantageously with the Suzuki and Stille methodologies.<sup>[18]</sup> We present herein the full details of that research. To gain insight into the behaviour of the reac-

tion in constructing such an unstable system as the retinoid backbone, the longest polyolefin ever prepared by this means,<sup>[19]</sup> we synthesized the natural *trans* and *cis* retinoids **1** and **2** and, in both cases, protected analogues lacking one or both the 9- and 13-methyl groups. To determine the influence of the substituent on the silicon atom, the protected analogues were synthesized by using as many as possible of a large set of organosilicon reagents that included representatives of two families of oxygen-activated silanes and of the whole array of “masked silanols” reported to date.<sup>[20]</sup> These organosilicon reagents were prepared by existing methods and evaluated and compared with regard to their chemical stability, activation conditions (fluoride-promoted or fluoride-free) and suitability for these specific cross-coupling reactions.<sup>[21]</sup>

## Results and Discussion

As in our previous Suzuki and Stille approaches to retinoids, we employed the highly convergent “C<sub>14</sub>+C<sub>6</sub>” strategy,<sup>[22]</sup> in which the key step is the construction of the central single bond C10–C11 (Scheme 1).<sup>[11e,17c]</sup> The C<sub>14</sub> electrophiles (tri-enyl iodides **6** and **6'** and triflate **7**) were readily obtained



Scheme 1. Retrosynthetic analysis.

from  $\beta$ -ionone by following standard synthetic routes.<sup>[11e,17c]</sup> As the C<sub>6</sub> organometallic partners we used *trans*-dienylsilanes **8** and **8'** and *cis*-dienylsilanes **9** and **9'**, in each case with as many as possible of a wide range of silane moieties comprising representatives of two families of oxygen-activated silanes (ethoxysilane **a** and silanol **b**) and of the whole collection of “safety-catch” silanols (siletane **c**, benzylsilane **d**, silyl hydride **e**, allylsilane **f**, phenylsilane **g**, bistrifluoromethylphenylsilane **h**, pyridylsilane **i**, thiophenylsilane **j** and

“reusable”<sup>[23]</sup> [2-(hydroxymethyl)phenyl]silane **1**). For regio- and stereoselective preparation of these metallic intermediates, four well-established protocols were examined: transition-metal-catalysed hydrosilylation of alkynes (method A), palladium-catalysed silylation or metal–halogen exchange/carbanion silylation of vinyl halides (methods B and C, respectively) and stereoselective reduction of alkynylsilanes (method D).

### Synthesis of (1*E*,3*E*)-dienylsilanes **8** and **8'** and (1*Z*,3*E*)-dienylsilanes **9** and **9'**

**Method A:** Transition-metal-catalysed hydrosilylation of enynes **10** and **10'**: Hydrosilylation of alkynes is the simplest and most straightforward approach to alkenylsilanes. The regio- and stereochemical outcome of the reaction depends on factors such as the catalytic system employed (the metal and its ligands), the substituents on the hydrosilane, reaction parameters, such as solvent and temperature, and sometimes even the order in which the reagents are added.<sup>[24]</sup> Pt-based complexes usually ensure exclusive *syn*-addition, affording  $\beta$ -(*E*)-alkenylsilanes (the thermodynamic products), whereas  $\beta$ -(*Z*) products can be obtained stereoselectively by using Rh, Ir and Ru catalysts. In fact, by changing their ligands, Rh and Ru can be “tuned” to afford either diastereomer.<sup>[25,26]</sup> Faller and D’Alliessi<sup>[25]</sup> found that although the neutral rhodium dimer [(Cp\*<sub>2</sub>RhCl)<sub>2</sub>] (Cp\* = pentamethylcyclopentadienyl) promoted the atypical *anti* addition of trialkyl- and trialkoxy-substituted silanes to acetylene, yielding the *Z* isomers, the dicationic complex [(Rh(BINAP)Cp\*)<sub>2</sub>](SbF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> (BINAP = 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl) formed the (*E*)-vinylsilanes. Ozawa and co-workers<sup>[26]</sup> reported that the reaction of an alkyne with a hydrosilane containing aromatic substituents led to the corresponding (*E*)-vinylsilane if performed in the presence of the ruthenium hydride catalyst [RuCl(CO)(H)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], and to the (*Z*)-vinylsilane if the rutheniumsilyl complex [RuCl(CO)(PiPr<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(SiMe<sub>2</sub>Ph)] was used. Still more remarkably, Mori and co-workers<sup>[27]</sup> have found that whether [RhI(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] affords (*E*)- or (*Z*)-alkenylsilanes (in both cases with excellent stereoselectivity) depends simply on the order of addition of the reagents and the reaction conditions: when the alkyne is added to a mixture of hydrosilane and the catalyst, (*Z*)-alkenylsilanes are obtained, whereas adding the catalyst to a mixture of the silane and alkyne and then heating at 60 °C affords *E* products.

In this work, we first investigated selective *syn* hydrosilylation of O-protected enynols **10** and **10'** to obtain (1*E*,3*E*)-dienylsilanes **8** and **8'**. In preliminary screening runs with siloxane **8a** as the target, [Pt(DVDS)(*t*Bu<sub>3</sub>P)] (DVDS = 1,3-divinyl-1,1,3,3-tetramethyldisiloxane),<sup>[28]</sup> which is soluble in organic solvents, was significantly more efficient (yield 92 % after 1 h in THF) than [PtCl<sub>2</sub>(cod)] (cod = 1,5-cyclooctadiene; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 65 %), [RhI(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] (toluene, 60 °C, 62 %) or [RuCl(CO)(H)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 48 %). All of the (*E*)-vinylsilanes **8** and **8'** except **8c** and **8'c** (for which the required hydrosilane is not commercially available) were then regio-

Table 1. Synthesis of (1*E*,3*E*)-dienylsilanes **8** and **8'** by Pt-catalysed hydrosilylation of *E* enynes **10** and **10'** (method A).

Reaction scheme: Enyne **10** (R<sup>2</sup> = Me) or **10'** (R<sup>2</sup> = H) reacts with hydrosilane **H-Si** in THF, catalyzed by [Pt(DVDS)(*t*Bu<sub>3</sub>P)] (Method A), to yield (1*E*,3*E*)-dienylsilane **8** (R<sup>2</sup> = Me) or **8'** (R<sup>2</sup> = H).

Entry	Silane	H-Si	<b>8</b>	<b>8'</b>
1	<b>a</b>	HMe <sub>2</sub> (OEt)Si	92	85
2	<b>b</b> <sup>[a]</sup>	HMe <sub>2</sub> (OEt)Si	89	85
3	<b>c</b> <sup>[b]</sup>	–	–	–
4	<b>d</b>	HMe <sub>2</sub> BnSi	97	97
5	<b>e</b>	H <sub>2</sub> Pr <sub>2</sub> Si	95	73
6	<b>f</b>	HMe <sub>2</sub> allylSi	85	88
7	<b>g</b>	HMe <sub>2</sub> PhSi	99	95
8	<b>h</b>	HMe <sub>2</sub> [3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]PhSi	92	83
9	<b>i</b> <sup>[c]</sup>	HMe <sub>2</sub> 2-PySi	98	91
10	<b>j</b>	HMe <sub>2</sub> 2-ThSi	91	92
11	<b>k</b>	HMe <sub>2</sub> [2-(CH <sub>2</sub> OAc)Ph]Si	63	55
12	<b>l</b> <sup>[d]</sup>	HMe <sub>2</sub> [2-(CH <sub>2</sub> OAc)Ph]Si	57	48

[a] Followed by acid hydrolysis: CH<sub>3</sub>CN, 1.0 M HOAc/NaOAc buffer, pH 5, 8 h. [b] This hydrosilane is not available. [c] Reaction carried out in toluene at 100 °C. [d] Followed by removal of acetoxymethylphenyl: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>OH.

and stereoselectively synthesized by using [Pt(DVDS)-(*t*Bu<sub>3</sub>P)], in most cases in excellent yield (Table 1) in spite of the steric hindrance of the enyne precursor, although minor departures from the standard conditions (THF, RT, 1 h) had to be introduced in some cases (see the Supporting Information). The most noteworthy of these departures concerned the preparation of pyridylsilanes **8i** and **8'i**, which required 5 h in toluene at 100 °C. Also, silanols **8b** and **8'b** were obtained indirectly from siloxanes **8a** and **8'a** (CH<sub>3</sub>CN, 1.0 M HOAc/NaOAc buffer, pH 5)<sup>[29]</sup> in 89 and 85 % overall yield, respectively, for the one-pot silylation–hydrolysis procedure. Similarly, [2-(hydroxymethyl)phenyl]silanes **8l** and **8'l** were prepared from **8k** and **8'k** by deprotection under basic conditions (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>OH)<sup>[23]</sup> in 57 and 48 % combined yield for the two steps.

Unexpectedly, the *anti* hydrosilylation of **10** and **10'** proved to be much more complicated. In our hands, none of the stereodivergent conditions described by the groups of Faller ([RhCl<sub>2</sub>(Cp\*)<sub>2</sub>], CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)<sup>[25]</sup> Ozawa ([RuCl(CO)-(PiPr<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(SiMe<sub>2</sub>Ph)], CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)<sup>[26]</sup> or Mori ([RhI(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], toluene, 0 °C)<sup>[27]</sup> led to the desired (1*Z*,3*E*)-dienylsilanes **9** and **9'**. In all cases, mixtures of stereoisomers were obtained, which we attributed to isomerization of the initially produced *Z* vinylsilanes through an insertion– $\beta$ -elimination mechanism in the presence of a catalytic amount of hydrosilane and the Rh or Ru catalysts.<sup>[30]</sup>

**Method B:** Palladium-catalysed silylation of dienyl iodides **11** and **12**: Although catalytic cross-coupling of organic halides to silicon compounds, such as disilanes, monohydrosilanes or dihydrosilanes, with Pd, Rh or Pt complexes as catalysts, is a useful route to functionalized arylsilanes,<sup>[31]</sup> only a few examples of its use for the synthesis of alkenylsilanes have been reported. Notable among them are Hiyama’s syn-



thesis of vinyl- and dienylsilanes by coupling the precursor halides with hexamethyldisilane under tris(dimethylamino)-sulfonium difluorotrimethylsilicate (TASF)-promoted Pd<sup>0</sup> catalysis ([Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], TASF, hexamethylphosphoramide (HMPA), THF),<sup>[32]</sup> and Masuda's selective silylation of alkenyl iodides with hydrosilanes by using [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]·CHCl<sub>3</sub> (dba = dibenzylideneacetone) as the catalyst, KOAc as the base and amide solvents (*N*-methylpyrrolidone (NMP)).<sup>[33]</sup> Discouragingly, in this work, neither of these specific protocols allowed the preparation of (1*E*,3*E*)-dienylsilanes **8** from iodide **11** or of (1*Z*,3*E*)-dienylsilanes **9** from iodide **12**; only starting materials or complex reaction mixtures were obtained (Table 2). The same dissuasive results were provided

Table 2. Attempts to synthesize (1*E*,3*E*)-dienylsilanes **8** and **8'** from dienyl iodides **11** and **11'** by metal-catalysed cross-coupling to a silicon nucleophile (method B) and by lithium-halogen exchange followed by anion trapping with a silicon electrophile (method C).

[Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ], TASF, HMPA, THF or [Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ]·CHCl <sub>3</sub> , KOAc, H-Si, NMP				
Method B				
<b>12</b>				
	<b>11</b> , R <sup>2</sup> = Me <b>11'</b> , R <sup>2</sup> = H		<b>8</b> , R <sup>2</sup> = Me <b>8'</b> , R <sup>2</sup> = H	
Method C				
		i) <i>n</i> BuLi, Et <sub>2</sub> O, -78 °C ii) Si-X, Et <sub>2</sub> O, -78 °C to RT		
<b>13</b>				
Entry	Silane	Si-X	<b>8</b>	<b>8'</b>
1	<b>b</b>	D <sub>3</sub> <sup>[a]</sup>	80	74
2	<b>c</b>	Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SiCl	86	96

[a] D<sub>3</sub> = Hexamethylcyclotrisiloxane.

by several conditions previously reported for silylation of aryl halides by using platinum (Me<sub>3</sub>EtOSiH, PtO<sub>2</sub>, AcONa, NMP)<sup>[31j]</sup> or rhodium (Me<sub>2</sub>EtOSiH, [RhCl(cod)]<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, DMF).<sup>[31i]</sup>

**Method C: Halogen-lithium exchange in dienyl iodides **11**, **11'** and **12**, followed by trapping with a silicon electrophile:** The use of organolithium and organomagnesium reagents for the nucleophilic displacement of a leaving group at a silicon centre is a classical means of introducing silicon into an organic molecule.<sup>[34]</sup> Direct formation of organosilanols can similarly be accomplished by addition of the organometallic reagent to a number of inexpensive cyclosiloxanes followed by in situ aqueous hydrolysis of the polysiloxane intermediate.<sup>[35]</sup>

In this work, metalation of (1*E*,3*E*)-dienyl iodides **11** and **11'** with *n*BuLi in ether, followed by trapping of the resulting anions with hexamethylcyclotrisiloxane (D<sub>3</sub>) or chloromethylsilylacetylene, afforded silanols **8b** and **8'b**, and silanes **8c** and **8'c**, in high yields (Table 2). Surprisingly, however, failure met all attempts to obtain derivatives **8d**–

**1** and **8'd**–**1** by trapping the same vinyl anions with other commercially available chlorosilanes (benzyltrimethylchlorosilane, diisopropylchlorosilane, allyldimethylchlorosilane, aryl- and heteroaryldimethylchlorosilanes) or with 1,1-dimethyl-2-oxa-1-silaindan.<sup>[23]</sup> Moreover, it was impossible to obtain any of the (1*Z*,3*E*)-dienylsilanes **9** by applying this method to precursor iodide **12**. In all of these unfruitful attempts, the main reaction product after workup was the terminal alkene **13** (Table 2), the anions generated having been unable to trap the silicon electrophiles.

**Method D: cis-Selective reduction of 1-alkynylsilanes **14** and **14'**:** In view of the apparent impossibility of preparing (1*Z*,3*E*)-dienylsilanes **9** and **9'** by means of one-step protocols, we turned to a two-step sequence based on the *cis*-selective reduction of 1-alkynylsilane precursors (Table 3).

Table 3. Synthesis of (1*Z*,3*E*)-dienylsilanes **9** and **9'** by *cis*-selective reduction of 1-alkynylsilane precursors **14** and **14'** (method D).

**10**, R<sup>2</sup> = Me  
**10'**, R<sup>2</sup> = H

**14**, R<sup>2</sup> = Me  
**14'**, R<sup>2</sup> = H

**9**, R<sup>2</sup> = Me  
**9'**, R<sup>2</sup> = H

Entry	Silane	<i>Si</i> -X	<b>14</b>	<b>14'</b>	<b>9</b>	<b>9'</b>
1	<b>c</b>	Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SiCl	90	93	77	68
2	<b>d</b>	Me <sub>2</sub> BnSiCl	92	87	76	76
3	<b>e</b>	HfPr <sub>2</sub> SiCl	90	99	58	49
4	<b>f</b> <sup>[a]</sup>	Me <sub>2</sub> allylSiCl	91	89	–	–
5	<b>g</b>	Me <sub>2</sub> PhSiCl	71	83	50	52
6	<b>h</b>	Me <sub>2</sub> [3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]PhSiCl	88	99	60	52
7	<b>b</b> <sup>[b]</sup>		–	–	53	69

[a] Reaction with [ZrCl(Cp)<sub>2</sub>(H)] leads to over-reduction of the allyl group. [b] Diisopropylsilanols obtained by oxidation of diisopropylhydrosilanes **9e** and **9'e** ([RuCl<sub>2</sub>(*para*-cymene)<sub>2</sub>], acetonitrile, H<sub>2</sub>O; overall yield).

Compounds **14c**–**h** and **14'c**–**h** were obtained uneventfully by metalation of enynes **10** and **10'** (*n*BuLi, Et<sub>2</sub>O, -78 °C) and anion trapping with the corresponding chlorosilanes.<sup>[36]</sup>

Our initial attempts at *cis* reduction of the alkynylsilanes failed: hydrogenation by using the Lindlar catalyst,<sup>[37]</sup> reaction with diisobutylaluminium hydride (DIBAL) under various protocols<sup>[38]</sup> and reaction with a diimide precursor under mildly basic conditions,<sup>[39]</sup> all gave poor yields and/or resulted in over-reduction. Eventually, however, reaction with [ZrCl(Cp)<sub>2</sub>(H)]<sup>[40]</sup> (Cp = cyclopentadienyl) in pentane afforded moderate to good yields of all of **9c**–**h** and **9'c**–**h** except **9f** and **9'f** (Table 3).<sup>[41]</sup> Similar yields were obtained in all cases by generating the Schwartz reagent in situ [ZrCl<sub>2</sub>(Cp)<sub>2</sub> + DIBAL].<sup>[42]</sup> Silanols **9b** and **9'b** were subsequently prepared from hydrosilanes **9e** and **9'e** by ruthenium-catalysed hydrolytic oxidation ([RuCl<sub>2</sub>(*para*-cymene)<sub>2</sub>], H<sub>2</sub>O, 1:1 benzene/CH<sub>3</sub>CN, 1 h).<sup>[43]</sup>

**Synthesis of (1*E*,3*E*)-1,3-dienylsilanes **8** and **8'** and (1*Z*,3*E*)-1,3-dienylsilanes **9** and **9'**: Summary and characterization:** All of the targeted (1*E*,3*E*)-dienylsilanes were obtained in

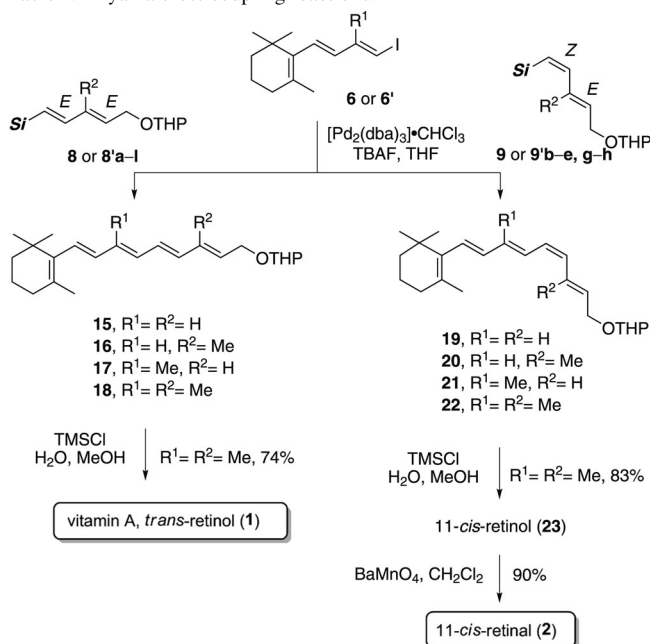
good yields by one or another of the methods described. Method A provided the complete collection of (1*E*,3*E*)-dienylsilanes except siletanes **8c** and **8'c**, which were prepared by method C. This latter method also afforded silanols **8b** and **8'b**, but no other silicon electrophiles were able to react under these conditions. Method B did not work under any of the conditions tested. Of the targeted (1*Z*,3*E*)-dienylsilanes, method D afforded the siletanes (**9c**, **9'c**) and the benzyl (**9d**, **9'd**), hydrosilyl (**9e**, **9'e**) and aryl/heteroaryl (**9g** and **9h**, and **9'g** and **9'h**) derivatives, but in all other cases we were unable to prepare the required alkynylsilane or to bring about its *cis* reduction. None of the other methods were able to produce (1*Z*,3*E*)-dienylsilanes.

The stereochemistry of the double bonds in compounds **8**, **8'**, **9** and **9'** was unambiguously deduced from the coupling constants (*J*) of their <sup>1</sup>H NMR spectra: values in the range of 13–15 Hz for the double bond of β-(*Z*)-isomers and 18–20 Hz for β-(*E*)-isomers were in good agreement with those reported in the literature.<sup>[25]</sup> Compared to the analogous dienylboronates and stannanes that have previously been used for retinoid synthesis by our group, the dienylsilanes used in this work are more stable, and could be chromatographed and otherwise handled without risk.<sup>[44]</sup>

**Synthesis of all-*trans* and 11-*cis*-retinyl ethers: Hiyama cross-coupling reactions:** After having prepared (1*E*,3*E*)-dienylsilanes **8a–l** and **8'a–l** and (1*Z*,3*E*)-dienylsilanes **9b–e**, **g** and **h** and **9'b–e**, **g** and **h**, we explored their palladium-catalysed cross-coupling to trienyl iodides **6** and **6'**<sup>[17c]</sup> (Table 4). Initial experiments were carried out under standard conditions by using fluoride-based activation.<sup>[45]</sup> Addition of tetrabutylammonium fluoride (TBAF, 1.0 M in THF, 2–3 equiv) to a solution of the silane (1.5–2.5 equiv) in THF, followed by sequential addition of iodide and [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]-CHCl<sub>3</sub> (0.05–0.1 equiv), cleanly afforded the corresponding retinyl ethers as pure isomers. All of the silanes except the phenyl derivatives<sup>[46]</sup> coupled efficiently under very mild conditions (0 °C or RT) and in short reaction times (10–30 min), regardless of their geometry (*E*/*Z*) and of steric congestion in the electrophile or the organosilicon compound. In the *E* series, both oxygen-activated silanes and “safety-catch” silanols gave excellent yields of the corresponding all-*trans*-retinyl ethers **15–18**, mostly in the range of 80–95 % (Table 4). In the *Z* series, yields were slightly lower (70–85 %) probably due to the instability of the corresponding 11-*cis*-retinyl ethers **19–22**. All yields were appreciably higher than those previously reported for the analogous Suzuki and Stille approaches.<sup>[11e,n,17c]</sup>

The activation of silanols can also be promoted by non-fluoride reagents that lack the drawbacks of fluoride reagents (corrosiveness, incompatibility with silicon protecting groups and the high cost of those that are soluble in organic solvents). The first such compound was silver(I) oxide, reported by Hiyama, Mori and co-workers.<sup>[47]</sup> Denmark and co-workers have extensively described the coupling of organosilanols either in the presence of Brønsted bases (including the inexpensive potassium trimethylsilanolate

Table 4. Hiyama cross-coupling reactions.



Entry	8 or 8'	Si	15	16	17	18
1	a	Me <sub>2</sub> (OEt)Si	86	86	85	86
2	b	Me <sub>2</sub> (OH)Si	88	72	89	89
3			–	–	–	61 <sup>[a]</sup>
4			–	–	–	74 <sup>[b]</sup>
5	c	Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Si	88	73	83	85
6	d	Me <sub>2</sub> BnSi	79	73	80	77
7	e	HiPr <sub>2</sub> Si	79	90	84	85
8	f	Me <sub>2</sub> allylSi	82	79	93	82
9	g <sup>[c]</sup>	Me <sub>2</sub> PhSi	–	–	–	–
10	h	Me <sub>2</sub> [3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]PhSi	94	90	95	85
11	i	Me <sub>2</sub> 2-PySi	84	93	75	80
12	j	Me <sub>2</sub> 2-ThSi	88	79	83	80
13	l	Me <sub>2</sub> [2-(CH <sub>2</sub> OH)Ph]Si	–	–	–	70
14			–	–	–	35 <sup>[d]</sup>
15			–	–	–	74 <sup>[e]</sup>

Entry	9 or 9'	Si	19	20	21	22
16	b	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> (OH)Si	82	79	77	71
17	c	Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Si	79	76	78	85
18	d	Me <sub>2</sub> BnSi	70	76	76	78
19	e	HiPr <sub>2</sub> Si	71	73	82	73
20	g	Me <sub>2</sub> PhSi	–	–	–	–
21	h	Me <sub>2</sub> [3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]PhSi	71	79	81	74

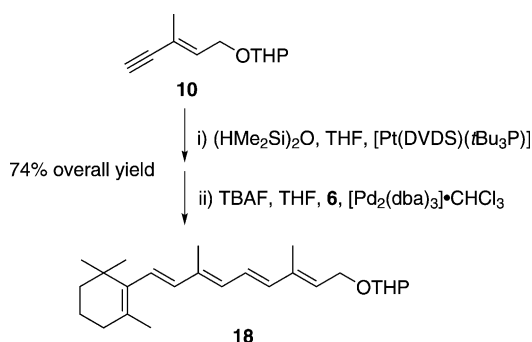
[a] Activation by Ag<sub>2</sub>O ([Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], THF, 50 °C). [b] Activation by KOTMS ([Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]-CHCl<sub>3</sub>, dioxane). [c] No reaction under activation by TBAF or KOTMS. [d] Activation by KOTMS (PdCl<sub>2</sub>, *N*-(2-diphenylphosphinobenzylidene)cyclohexylamine, DMSO). [e] One-pot procedure (Me<sub>2</sub>SiOSiMe<sub>2</sub>, [Pt(DVDS)(*t*Bu<sub>3</sub>P)], **10**, THF; then, TBAF, [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]-CHCl<sub>3</sub>, **6**).

(KOTMS), which is soluble in organic solvents) or as their preformed silanolate salts.<sup>[48]</sup> In this work, fluoride-free coupling of iodide **6** to silanol **8b** was rather less efficient than fluoride-promoted coupling: retinyl ether **18** was obtained in 61 % yield under Ag<sub>2</sub>O activation ([Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], 50 °C, 8 h) and in 74 % yield under KOTMS activation ([Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]-CHCl<sub>3</sub>, dioxane, 3 h, compared with 89 % with TBAF; Table 4).

We also attempted non-fluoride coupling of [2-(hydroxymethyl)phenyl]silanes, Hiyama, Nakao and co-workers<sup>[23]</sup> having reported that intramolecular coordination of the proximal hydroxyl group allows cross-coupling under conditions significantly milder than the standard, and that the metal residue (a cyclic silyl ether) can readily be recovered and reused. In this work, after attempts to couple **8i** with iodide **6** by using various bases ( $K_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ ), solvents (DMSO, THF) and catalysts ( $PdCl_2$ ,  $[Pd_2(dba)_3]$ ) had all led to the recovery of starting materials, activation with KOTMS ( $PdCl_2$ ,  $N$ -(2-diphenylphosphinobenzylidene)cyclohexylamine, DMSO) afforded a poor 35% yield of **18** (Table 4).

Failure also met the use of triflate **7** as the electrophile in the cross-coupling reaction (data not shown). Neither fluoride-promoted protocols (TBAF,  $[Pd(PPh_3)_4]$ , THF,<sup>[49]</sup> or TBAF·3H<sub>2</sub>O,  $PdBr_2$ , (2-biphenyl)(*t*Bu)<sub>2</sub>P, dioxane<sup>[50]</sup> nor the use of a slightly soluble Brønsted base promoter ( $[Pd(dba)_2]$ , X-Phos,  $K_3PO_4$ , dioxane)<sup>[51]</sup> achieved its coupling to silanol **8b**, the only products isolated from the reaction mixtures being starting materials.<sup>[52]</sup>

By contrast, synthesis of the retinoid skeleton by a sequential one-pot process combining the platinum-catalysed hydrosilylation of an alkyne with the palladium-catalysed Hiyama coupling was successful (Scheme 2).<sup>[53]</sup> Following



Scheme 2. One-pot hydrosilylation/cross-coupling sequence.

Denmark's protocol,<sup>[54]</sup> enyne **10** was hydrosilylated with inexpensive, non-toxic tetramethyldisiloxane under  $[Pt(DVDS)(tBu_3P)]$  catalysis, and the resulting vinylsilane coupled in situ to iodide **6** under fluoride-promoted Pd catalysis, giving *trans*-*O*-tetrahydropyranyl retinyl ether **18** in a valuable 74% overall yield.

Finally, synthesis of the natural retinoids **1** and **2** was completed by deprotection of retinyl ethers **18** and **22** (TMSCl, H<sub>2</sub>O, MeOH, 5 min), which afforded *trans*-retinol (**1**) and 11-*cis*-retinol (**23**) in 74 and 83% yield, respectively, followed by mild oxidation of **23** with BaMnO<sub>4</sub> (90%; Table 4).

## Conclusion

The stereoselective synthesis of the highly conjugated skeleton of retinoids is a demanding and challenging task. In this paper, we have conclusively demonstrated that natural all-*trans*- and 11-*cis*-retinoids and their 9- and 13-demethylated analogues can be obtained by cross-coupling appropriate electrophiles with a wide variety of organo-functional dienylsilanes (both oxygen-activated species and "safety-catch" silanols) as a preferable alternative to classical borane or stannane coupling partners. The advantages of silicon-based coupling include the greater stability and lower toxicity of the dienylsilanes, the wide variety of substituents that can be placed on the silicon (which allows convenient choices of preparation and activation protocols), the need for only mild reaction conditions and uniformly high yields. These properties establish the Hiyama coupling approach as the most effective route to retinoids that has been reported to date.

## Experimental Section

**General:** All of the solutions employed were degassed by argon bubbling over 15 min. Cross-coupling reactions and purification of retinoids were carried out in the absence of light.

### General procedures for the synthesis of (1E,3E)-dienylsilanes **8** and **8'**

**Method A:** Silane (**H-Si**) (1.0–1.5 equiv) was added dropwise to a solution of  $[Pt(DVDS)]$  (0.1 M in xylenes, 0.005 equiv) and *t*Bu<sub>3</sub>P (0.005 equiv) in THF (3 mL mmol<sup>-1</sup>), and the mixture was stirred for 30 min at RT. A solution of (*E*)-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)pent-3-en-1-yne (**10**) or (*E*)-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)pent-3-en-1-yne (**10'**; 1.0 equiv) in THF or toluene was then added over 10 min and the reaction mixture was stirred for 1–10 h at RT or 100°C. The solvent was removed under vacuum and the crude was purified by column chromatography to afford compounds **8a–l** or **8'a–l**, respectively.

**Method B:**  $[Pd_2(dba)_3] \cdot CH_3Cl$  (0.015 equiv) was added to a solution of silane (**H-Si**; 1.0–1.5 equiv), KOAc (3.0 equiv), NMP (20 mL mmol<sup>-1</sup>) and (1*E*,3*E*)-1-iodo-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)penta-1,3-diene (**11**) or (1*E*,3*E*)-1-iodo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)penta-1,3-diene (**11'**; 1.0 equiv) and, after stirring for 1 h, the reaction was quenched with water. The aqueous phase was extracted with diethyl ether and the combined organic phases were washed with water and brine. The organic layer was dried and filtered. This method did not afford the desired products in any of the cases tested.

**Method C:** *n*BuLi (2.5 M in hexanes, 1.3 equiv) was added over 10 min to a cooled solution (–78°C) of (1*E*,3*E*)-1-iodo-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)penta-1,3-diene (**11**) or (1*E*,3*E*)-1-iodo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)penta-1,3-diene (**11'**; 1 equiv) in diethyl ether (3 mL mmol<sup>-1</sup>), and the reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h. A solution of hexamethylcyclotrisiloxane or chloromethylsilacyclobutane (1.5 equiv) in diethyl ether (1 mL) was added at the same temperature and the reaction was allowed to warm to RT for 4–6 h. The solution was then cooled to 0°C and quenched with water. The aqueous phase was extracted with diethyl ether and the combined organic phases were washed with water and brine. The organic layer was dried and filtered. The solvent was evaporated and the crude was purified by column chromatography to afford compounds **8b–c** or **8'b–c**, respectively.

**General procedure for the synthesis of alkynylsilanes **14** and **14'**:** *n*BuLi (1.3 equiv) was added over 10 min to a solution of (*E*)-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)pent-3-en-1-yne (**10**) or (*E*)-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)pent-3-en-1-yne (**10'**; 1.0 equiv) in diethyl ether cooled to –78°C, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h. A solu-



tion of chlorosilane (**Si-X**; 1.5 equiv) in diethyl ether was added at the same temperature and the reaction was allowed to warm to RT for 4 h. The solution was then cooled to 0 °C and quenched with water. The aqueous phase was extracted with diethyl ether and the combined organic phases were washed with water and brine. The organic layer was dried with anhydrous sodium sulphate and filtered. The solvent was evaporated and the crude was purified by column chromatography, to obtain compounds **14c-h** or **14'e-h**.

#### General procedure for the synthesis of (1Z,3E)-dienylsilanes **9** and **9'**

**Method D:** A solution of alkenylsilanes **14c-h** or **14'e-h** (1 equiv) in THF was added dropwise to a stirred suspension of  $[\text{ZrCl}(\text{Cp})_2(\text{H})]$  (1.25–2.5 equiv) in THF and the mixture was stirred for 4 h until the hydrosilylation was complete, as shown by the disappearance of the insoluble hydride and the formation of a clear solution. It was then diluted with *n*-pentane (25 mL mmol<sup>-1</sup>), stirred for a further 20 min, filtered through a short pad of neutral alumina and concentrated. Flash column chromatography of the crude afforded compounds **9c-e**, **g** and **h** or **9'e**, **g** and **h**.

**General procedure for the Hiyama cross-coupling of organosilicon compounds **8** and **8'** and **9** and **9'** with trienyl iodides **6** and **6'** under TBAF activation:** TBAF (1.0 M in THF, 2–3 equiv) was added dropwise to a solution of the organosilicon reagent (**8**, **8'**, **9** or **9'** (1.5–2.5 equiv) in THF (20 mL mmol<sup>-1</sup>) and the mixture was stirred for 30 min (0 °C–RT). A solution of trienyl iodides **6** or **6'** (1.0 equiv) in THF and  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$  (0.05–0.1 equiv) were sequentially added at RT, and the mixture was stirred for 1 h. Diethyl ether was added and the mixture was filtered through a short pad of silica gel. The solvent was removed under vacuum and the crude mixture was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 95:5 hexane/AcOEt) to afford the corresponding retinyl ethers (**15–22**) as yellow oils.

#### *trans*-Tetrahydropyran-2-yl retinyl ether (**18**)

**Siloxane coupling:** By following the general procedure, treatment of a solution of siloxane **8a** (40 mg, 0.14 mmol) in THF (2 mL) with TBAF (1.0 M in THF, 220  $\mu\text{L}$ , 0.22 mmol), followed by addition of a solution of iodide **6** (30 mg, 0.095 mmol) in THF (1 mL) and  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$  (5 mg, 0.005 mmol) afforded compound **18** in 86 % yield (30 mg).

**Silanol coupling:** By following the general procedure, reaction of a solution of silanol **8b** (68 mg, 0.26 mmol) in THF (2 mL) with TBAF (1.0 M in THF, 190  $\mu\text{L}$ , 0.19 mmol), followed by the addition of a solution of iodide **6** (35 mg, 0.11 mmol) in THF (1 mL) and  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$  (6 mg, 0.006 mmol) afforded compound **18** in 89 % yield (36 mg).

**$\text{Ag}_2\text{O}$  activation:** Silanol **8b** (63 mg, 0.24 mmol) and iodide **6** (39 mg, 0.12 mmol) were sequentially added to a suspension of  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  (7 mg, 0.006 mmol) and  $\text{Ag}_2\text{O}$  (28 mg, 0.12 mmol) in THF (2 mL). The temperature was raised to 50 °C and the reaction mixture was stirred for 8 h, filtered through a pad of neutral alumina, concentrated and purified to afford compound **18** in 61 % yield (27 mg).

**KOTMS activation:** Silanol **8b** (36 mg, 0.15 mmol) was added to a stirred suspension of potassium trimethylsilanolate (25 mg, 0.19 mmol) in dioxane (2 mL) and the reaction mixture was stirred for 30 min. Iodide **6** (30 mg, 0.09 mmol) and  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$  (5 mg, 0.005 mmol) were then sequentially added and the mixture was stirred for 3 h, filtered through a pad of neutral alumina, concentrated and purified to afford compound **18** in 74 % yield (25 mg).

**Silacyclobutane coupling:** By following the general procedure, treatment of a solution of silacyclobutane **8c** (19 mg, 0.071 mmol) in THF (2 mL) with TBAF (1.0 M in THF, 150  $\mu\text{L}$ , 0.150 mmol) for 30 min at 0 °C, followed by addition of a solution of iodide **6** (15 mg, 0.048 mmol) in THF (1 mL) and  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$  (3 mg, 0.003 mmol) afforded compound **18** in 85 % yield (15 mg).

**Benzylsilane coupling:** By following the general procedure, treatment of a solution of benzylsilane **8d** (31.6 mg, 0.096 mmol) in THF (2 mL) with TBAF (1.0 M in THF, 128  $\mu\text{L}$ , 0.128 mmol) for 30 min at 0 °C, followed by addition of a solution of iodide **6** (20 mg, 0.064 mmol) in THF (1 mL) and  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$  (2 mg, 0.002 mmol) afforded compound **18** in 77 % yield (18 mg).

**Silylhydride coupling:** By following the general procedure, treatment of a solution of silylhydride **8e** (28 mg, 0.096 mmol) in THF (2 mL) with TBAF (1.0 M in THF, 96  $\mu\text{L}$ , 0.96 mmol) for 30 min at 0 °C, followed by addition of a solution of iodide **6** (15 mg, 0.05 mmol) in THF (1 mL) and  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$  (2 mg, 0.002 mmol) afforded compound **18** in 85 % yield (15 mg).

**Allylsilane coupling:** By following the general procedure, treatment of a solution of allylsilane **8f** (20 mg, 0.07 mmol) in THF (2 mL) with TBAF (1.0 M in THF, 95  $\mu\text{L}$ , 0.09 mmol) for 5 min at RT, followed by addition of a solution of iodide **6** (15 mg, 0.05 mmol) in THF (1 mL) and  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$  (1 mg, 0.001 mmol) afforded compound **18** in 82 % yield (14 mg).

**3,5-Bis(trifluoromethyl)phenylsilane coupling:** By following the general procedure, treatment of a solution of 3,5-bis(trifluoromethyl)phenylsilane **8h** (33 mg, 0.07 mmol) in THF (2 mL) with TBAF (1.0 M in THF, 100  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) for 30 min at RT, followed by addition of a solution of iodide **6** (15 mg, 0.05 mmol) in THF (1 mL) and  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$  (3 mg, 0.003 mmol) afforded compound **18** in 85 % yield (15 mg).

**Pyridylsilane coupling:** By following the general procedure, treatment of a solution of pyridylsilane **8i** (22 mg, 0.07 mmol) in THF (2 mL) with TBAF (1.0 M in THF, 150  $\mu\text{L}$ , 0.15 mmol) for 30 min at 0 °C, followed by addition of a solution of iodide **6** (15 mg, 0.05 mmol) in THF (1 mL) and  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$  (3 mg, 0.003 mmol) afforded compound **18** in 80 % yield (14 mg).

**Thiophenylsilane coupling:** By following the general procedure, treatment of a solution of thiophenylsilane **8j** (23 mg, 0.07 mmol) in THF (2 mL) with TBAF (1.0 M in THF, 190  $\mu\text{L}$ , 0.19 mmol) for 5 min at RT, followed by addition of a solution of iodide **6** (15 mg, 0.05 mmol) in THF (1 mL) and  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$  (3 mg, 0.003 mmol) afforded compound **18** in 80 % yield (14 mg).

**2-Hydroxymethylphenylsilane coupling:** By following the general procedure, treatment of a solution of 2-hydroxymethylphenylsilane **8l** (22 mg, 0.07 mmol) in THF (2 mL) with TBAF (1.0 M in THF, 100  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) for 5 min at RT, followed by addition of a solution of iodide **6** (15 mg, 0.05 mmol) in THF (1 mL) and  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$  (3 mg, 0.002 mmol) afforded compound **18** in 83 % yield (14 mg). With other activators like  $\text{K}_2\text{CO}_3$  or  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  the reaction did not take place and, with KOTMS, a 35 % yield (6 mg) was obtained.

**One-pot reaction:** 1,1,3,3-Tetramethyldisiloxane (31 mg, 0.237 mmol) was added dropwise to a solution of  $[\text{Pt}(\text{DVDS})]$  (0.1 M in xylenes, 15  $\mu\text{L}$ , 0.0015 mmol) and *t*Bu<sub>3</sub>P (1  $\mu\text{L}$ , 0.002 mmol) in THF (1 mL), and the mixture was stirred for 30 min. A solution of (*E*)-3-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)pent-3-en-1-yne (**10**; 52 mg, 0.28 mmol) in THF (1 mL) was then added over 5 min and the reaction mixture was stirred for 30 min. TBAF (1.0 M in THF, 632  $\mu\text{L}$ , 0.632 mmol),  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$  (8 mg, 0.008 mmol) and iodide **6** (50 mg, 0.16 mmol) were then sequentially added and the reaction mixture was stirred, filtered through a pad of neutral alumina and concentrated. The crude was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 95:5 hexane/AcOEt) to afford compound **18** in 74 % overall yield (44 mg).

#### 11-*cis*-Tetrahydropyran-2-yl retinyl ether (**22**)

**Silanol coupling:** By following the general procedure, treatment of a solution of silanol **9b** (22 mg, 0.07 mmol) in THF (2 mL) with TBAF (1.0 M in THF, 95  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) for 30 min at 0 °C, followed by addition of a solution of the iodide **6** (15 mg, 0.05 mmol) in THF (1 mL) and  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$  (1 mg, 0.001 mmol) afforded compound **22** in 71 % yield (12 mg).

**Silacyclobutane coupling:** By following the general procedure, treatment of a solution of silacyclobutane **9c** (21 mg, 0.08 mmol) in THF (2 mL) with TBAF (1.0 M in THF, 189  $\mu\text{L}$ , 0.189 mmol) for 30 min at 0 °C, followed by addition of a solution of the iodide **6** (15 mg, 0.05 mmol) in THF (1 mL) and  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$  (4 mg, 0.004 mmol) afforded compound **22** in 85 % yield (15 mg).

**Benzylsilane coupling:** By following the general procedure, treatment of a solution of benzylsilane **9d** (80 mg, 0.242 mmol) in THF (5 mL) with TBAF (1.0 M in THF, 322  $\mu\text{L}$ , 0.322 mmol) for 30 min at 0 °C, followed by addition of a solution of iodide **6** (50 mg, 0.16 mmol) in THF (1 mL) and

[Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]-CHCl<sub>3</sub> (4 mg, 0.004 mmol) afforded compound **22** in 78 % yield (36 mg).

**Silylhydride coupling:** By following the general procedure, treatment of a solution of silylhydride **9e** (28 mg, 0.10 mmol) in THF (5 mL) with TBAF (1.0 M in THF, 96 µL, 0.96 mmol) for 30 min at 0 °C, followed by addition of a solution of iodide **6** (15 mg, 0.05 mmol) in THF (1 mL) and [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]-CHCl<sub>3</sub> (2 mg, 0.002 mmol) afforded compound **22** in 73 % yield (13 mg).

**3,5-Bis(trifluoromethyl)phenylsilane coupling:** By following the general procedure, treatment of a solution of 3,5-bis(trifluoromethyl)phenylsilane **9h** (32 mg, 0.07 mmol) in THF (2 mL) with TBAF (1.0 M in THF, 100 µL, 0.10 mmol) for 30 min at 0 °C, followed by addition of a solution of iodide **6** (15 mg, 0.05 mmol) in THF (1 mL) and [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]-CHCl<sub>3</sub> (3 mg, 0.002 mmol) afforded compound **22** in 74 % yield (13 mg).

**trans-Retinol (Vitamin A, 1):** Water (72 µL, 4.00 mmol) and trimethylsilyl chloride (50 µL, 0.39 mmol) were sequentially added to a solution of *trans*-tetrahydropyran-2-yl retinyl ether (**18**; 25 mg, 0.07 mmol) in MeOH (3 mL), and the reaction was stirred open to air for 10 min. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) was then added and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (2 × 15 mL). The combined organic layers were washed with water (2 × 15 mL) and brine (2 × 15 mL), dried with (anhydrous) sodium sulphate and filtered. The solvent was evaporated and the crude was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, 80:20 hexane/AcOEt) to yield compound **1** (14 mg, 74 %) as a yellow oil.

**11-cis-Retinol (23):** By following the same procedure as described for compound **1**, treatment of a solution of 11-*cis*-tetrahydropyran-2-yl retinyl ether (**22**; 15 mg, 0.04 mmol) in MeOH (2 mL) with water (50 µL, 2.77 mmol) and trimethylsilyl chloride (30 µL, 0.24 mmol) for 10 min afforded, after column chromatography (SiO<sub>2</sub>, 80:20 hexane/AcOEt), compound **23** (9.5 mg, 83 %) as a yellow oil.

**11-cis-Retinal (2):** A solution of 11-*cis*-retinol (**23**; 10 mg, 0.03 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) was added dropwise to a suspension of BaMnO<sub>4</sub> (28 mg, 0.11 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). The resulting mixture was stirred for 6 h, filtered through a short pad of neutral alumina (IV, hexane) and concentrated. Flash column chromatography of the crude (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, hexane) afforded 11-*cis*-retinal (**2**) as an unstable yellow oil (9 mg, 90 % yield).

## Acknowledgements

We thank the MICINN (projects CTQ2008-06557 and CTQ2011-28258, Consolider Ingenio 2010 (CSD2007-00006)) and Xunta de Galicia (2007/XA084 and CN2011/054) for financial support. J.B. and F.C. thank the Xunta de Galicia and MICINN for predoctoral grants and J.M. thanks the MEC for a FPU predoctoral fellowship.

- [1] a) *The Retinoids: Biology, Chemistry and Medicine* (Eds.: M. B. Sporn, A. B. Roberts, D. S. Goodman), Raven, New York, **1993**; b) R. Blomhoff, H. K. Blomhoff, *J. Neurobiol.* **2006**, *66*, 606–630.
- [2] a) R. Blomhoff, M. H. Green, T. Berg, K. R. Norum, *Science* **1990**, *250*, 399–404; b) J. L. Napoli in *Encyclopedia of Biological Chemistry*, Vol. 4 (Eds.: W. J. Lennarz, D. M. Lane), Elsevier, Oxford **2004**, pp. 354–359.
- [3] M. A. van der Horst, K. J. Hellingwerf, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 13–20.
- [4] a) J. K. Lanyi, H. Luecke, *Curr. Biol. Curr. Op. Struct. Biol.* **2001**, *11*, 415–419; b) J. K. Lanyi, *Annu. Rev. Physiol.* **2004**, *66*, 665–688; c) J. K. Lanyi, *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* **2006**, *1757*, 1012–1018.
- [5] a) K. Palczewski, *Annu. Rev. Biochem.* **2006**, *75*, 743–767; b) K. P. Hofmann, P. Scheerer, P. W. Hildebrand, H. Choe, J. H. Park, M. Heck, O. P. Ernst, *Trends Biochem. Sci.* **2009**, *34*, 540–552; c) S. O. Smith, *Annu. Rev. Biophys.* **2010**, *39*, 309–328.
- [6] a) D. J. Mangelsdorf, C. Thummel, M. Beato, P. Herrlich, G. Schütz, K. Umesono, B. Blumberg, P. Kastner, M. Mark, P. Chambon, R. M. Evans, *Cell* **1995**, *83*, 835–839; b) V. Duong, C. Rochette-Egly, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* **2011**, *1812*, 1023–1031; c) L. Altucci, M. D. Leibowitz, K. M. Ogilvie, A. R. de Lera, H. Gronemeyer, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2007**, *6*, 793–810; d) S. Álvarez, W. Bourguet, H. Gronemeyer, A. R. de Lera, *Expert Opin. Ther. Pat.* **2011**, *21*, 55–63.
- [7] For some recent significant papers, see: a) E. Korchemskaya, N. Bur- ykin, A. de Lera, R. Alvarez, S. Pirutin, A. Druzhko, *Photochem. Photobiol.* **2005**, *81*, 920–923; b) M. Golczak, A. Maeda, G. Bereta, T. Maeda, P. D. Kiser, S. Hunzelmann, J. von Lintig, W. S. Blaner, K. Palczewski, *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 9543–9554; c) J. H. Barnard, J. C. Collings, A. Whiting, S. A. Przyborski, T. B. Marder, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11430–11442.
- [8] For reviews on the synthesis of retinoids, see: a) R. S. H. Liu, A. E. Asato, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1931–1969; b) B. Domínguez, R. Alvarez, A. R. de Lera, *Org. Prep. Proced. Int.* **2003**, *35*, 239–306.
- [9] A major disadvantage of classical olefination methods is the difficulty to obtain >98 % stereospecificity, especially for *Z* double-bond isomers. However, substantial synthetic effort has recently led to some more efficient approaches. For improved Wittig reactions, see: a) A. Hosoda, T. Taguchi, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 65–68; b) R. Alvarez, M. Domínguez, Y. Pazos, F. Sussman, A. R. de Lera, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5821–5831; c) M. Domínguez, R. Alvarez, M. Perez, K. Palczewski, A. R. de Lera, *ChemBioChem* **2006**, *7*, 1815–1825; for improved Horner reactions, see: d) Y. Wang, W. S. Woo, L. van der Hoef, J. Lugtenburg, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2166–2175; e) Y. Wang, J. Lugtenburg, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3497–3510; f) Y. Wang, J. Lugtenburg, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 5100–5110; for improved Peterson reactions, see: g) A. Wada, Y. Tanaka, N. Fujioka, M. Ito, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2049–2052; h) A. Wada, M. Ito, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 2295–2302; i) A. Wada, N. Fujioka, Y. Tanaka, M. Ito, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2438–2443.
- [10] a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Eds.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; b) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed. (Eds.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [11] For a pioneer work on the synthesis of vitamin A by Pd-catalysed cross-coupling reactions, see: a) E. Negishi, Z. Owczarczyk, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6683–6686; for selected papers on the Negishi reaction, see: b) F. Zeng, E. Negishi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 719–722; c) B. H. Lipshutz, G. C. Clososki, W. Chrisman, D. W. Chung, D. B. Ball, J. Howell, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4561–4564; d) E. Negishi, G. Wang, H. Rao, Z. Xu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3151–3182; for selected papers on the Suzuki reaction, see: e) A. Torrado, B. Iglesias, S. López, A. R. de Lera, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2435–2454; f) A. R. de Lera, B. Iglesias, J. Rodríguez, R. Alvarez, S. López, X. Villanueva, E. Padrós, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8220–8231; g) J. Uenishi, R. Kawahama, O. Yonemitsu, A. Wada, M. Ito, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 334–336; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 320–323; h) Y. Pazos, A. R. de Lera, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8287–8290; i) Y. Pazos, B. Iglesias, A. R. de Lera, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8483–8489; j) J. Uenishi, K. Matsui, A. Wada, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3093–3096; k) S. Álvarez, Y. Pazos-Randulfe, H. Khanwalkar, P. Germain, R. Alvarez, H. Gronemeyer, A. R. de Lera, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9719–9728; for selected papers on the Stille reaction, see: l) R. Alvarez, B. Iglesias, S. López, A. R. de Lera, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5659–5662; m) J. Thibonnet, G. Prié, M. Abarbri, A. Duchêne, J.-L. Parrain, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3151–3154; n) B. Domínguez, B. Iglesias, A. R. de Lera, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15071–15098; o) B. Domínguez, Y. Pazos, A. R. de Lera, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5917–5925; p) A. Wada, K. Fukunaga, M. Ito, *Synlett* **2001**, 0800–0802; q) A. Wada, K. Fukunaga, M. Ito, Y. Mizuguchi, K. Nakagawa, T. Okano, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3931–3942; r) A. Wada, N. Matsuura, Y. Mizuguchi, K. Nakagawa, M. Ito, T. Okano, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8471–8481; s) T. Okitsu, K. Iwatsuka, A. Wada, *Chem. Commun.* **2008**, 6330–6332.
- [12] a) T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685–4696; b) B. Vaz, R. Alvarez, R. Brück-

- ner, A.R. de Lera, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 545–554; c) O. Navarro, N. Marion, J. Mei, S.P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5142–5148.
- [13] Variants of boron reagents, such as borate esters and trifluoroborates, have been developed to address some of these problems. For some recent reviews on this area, see: a) G.A. Molander, N. Ellis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275–286; b) S. Darses, J.-P. Genet, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288–325; c) G.A. Molander, B. Canturk, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9404–9425; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9240–9261; for the use of air and moisture-stable *N*-methyliniminodiacetic acid (MIDA) boronates in retinal synthesis, see: d) S.J. Lee, K.C. Gray, J.S. Paek, M.D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 466–468.
- [14] For reviews on silicon-based coupling, see: a) T. Hiyama, Y. Hatana-ka, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471–1478; b) T. Hiyama in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Eds.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Chapter 10, p. 421; c) S.E. Denmark, R.F. Sweis, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 835–846; d) S.E. Denmark, R.F. Sweis, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1531–1541; e) T. Hiyama, E. Shirakawa, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 61–85; f) S.E. Denmark, M.H. Ober, *Aldrichimica Acta* **2003**, *36*, 75–85; g) A.K. Sahoo, T. Oda, Y. Nakao, T. Hiyama, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1715–1727; h) S.E. Denmark, R.F. Sweis in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Vol. 1*, 2nd ed. (Eds.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, Chapter 4, p. 163; i) S.E. Denmark, J.D. Baird, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4954–4963; j) S.E. Denmark, C.S. Regens, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1486–1499; k) S.E. Denmark, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2915–2927; l) S.E. Denmark, J.H.-C. Liu, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3040–3049; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2978–2986.
- [15] A.C. Spivey, C.J.G. Gripton, J.P. Hannah, *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 211–226.
- [16] M. Wakioka, M. Ikegami, F. Ozawa, *Macromolecules* **2010**, *43*, 6980–6985.
- [17] a) S. López, V. Rodríguez, J. Montenegro, C. Saá, R. Alvarez, C.S. López, A.R. de Lera, R. Simón, T. Lazarova, E. Padrós, *ChemBioChem* **2005**, *6*, 2078–2087; b) C.S. López, O. Nieto Faza, S. López-z Estévez, A.R. de Lera, *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 116–123; c) S. López, J. Montenegro, C. Saá, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9572–9581.
- [18] J. Montenegro, J. Bergueiro, C. Saá, S. López, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 141–144.
- [19] Denmark has prepared a tetraenoate intermediate (in the synthesis of RK-397) by sequential palladium-catalysed cross-coupling of a 1,4-bissilyl-1,3-butadiene. However, a mixture of olefin isomers was achieved: S.E. Denmark, S. Fujimori, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8971–8973.
- [20] a) Trialkyl- and fluoroalkenylsilanes were not tested because of their low reactivity and their sensitivity to moisture, acids and bases, respectively: Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918–920; b) Tris(trimethylsilyl)silanes were also not considered because they are known to suffer low stereoselectivity in the coupling of the *Z* isomers: Z. Wang, J. Pitteloud, L. Montes, M. Rapp, D. Derane, S.F. Wnuk, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5322–5327.
- [21] For the comparison of functionalised silanes in Hiyama couplings, see: a) S.E. Denmark, L. Neuville, M.E.L. Christy, J. Tymonko, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8500–8509; b) S.E. Denmark, C.R. Butler, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3690–3704; c) Y. Nishihara, D. Saito, K. Tanemura, S. Noyori, K. Takagi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3546–3549.
- [22] Number of carbon atoms for natural metabolites. There is one carbon fewer in each fragment for the demethylated series.
- [23] a) Y. Nakao, H. Imanaka, A.K. Sahoo, A. Yada, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6952–6953; b) Y. Nakao, A.K. Sahoo, H. Imanaka, A. Yafa, T. Hiyama, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 435–440; c) Y. Nakao, H. Imanaka, J. Chen, A. Yada, T. Hiyama, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 585–603.
- [24] a) T. Hiyama, T. Kusumoto in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 8* (Eds.: B.M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, **1991**, p. 763; b) I. Ojima, Z. Li, J. Zhu in *The Chemistry of Organic Silicon Compounds, Vol. 2* (Eds.: Z. Rapoport, Y. Apeloig), Wiley, New York, **1998**, p. 1687; c) B.M. Trost, Z.T. Ball, *Synthesis* **2005**, 853–887; d) Z.T. Ball in *Comprehensive Organic Metallicity Chemistry III, Vol. 10* (Eds.: R.H. Crabtree, M. Mingos), Elsevier, Oxford, **2007**, p. 789; e) *Advances in Silicon Science, Vol. 1, Hydrosilylation: A Comprehensive Review on Recent Advances* (Ed.: J. Matison, B. Marciniak), Springer, Poznan, Poland, **2009**.
- [25] J.W. Fallor, D.G. D'Allesio, *Organometallics* **2002**, *21*, 1743–1776.
- [26] a) Y. Maruyama, K. Yamamura, I. Nakayama, K. Yoshiuchi, F. Ozawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1421–1429; b) H. Katayama, K. Taniguchi, M. Kobayashi, T. Sagawa, T. Minami, F. Ozawa, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *645*, 192–200; c) H. Katayama, M. Nagao, R. Moriguchi, F. Ozawa, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *676*, 49–54.
- [27] a) A. Mori, E. Takahisa, H. Kajiro, K. Hirabayashi, Y. Nishihara, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **1998**, 443–444; b) A. Mori, E. Takahisa, H. Kajiro, Y. Nishihara, T. Hiyama, *Polyhedron* **2000**, *19*, 567–568; c) A. Mori, E. Takahisa, H. Kajiro, Y. Nishihara, T. Hiyama, *Macromolecules* **2000**, *33*, 1115–1116; d) A. Mori, E. Takahisa, Y. Yamamura, T. Kato, A.P. Mudalige, H. Kajiro, K. Hirabayashi, Y. Nishihara, T. Hiyama, *Organometallics* **2004**, *23*, 1755–1765.
- [28] a) G. Chandra, P.Y. Lo, P.B. Hitchcock, M.F. Lappert, *Organometallics* **1987**, *6*, 191–192; b) S.E. Denmark, Z. Wang, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1073–1076; c) K. Itami, K. Mitsudo, A. Nishino, J. Yoshida, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2645–2652.
- [29] S.E. Denmark, J.M. Kallemeyn, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3483–3486.
- [30] A. Mori, E. Takahisa, Y. Nishihara, T. Hiyama, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1522–1524.
- [31] For some significant references, see: Pd (hydrosilanes): a) M. Murata, K. Suzuki, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8569–8571; b) A.S. Manoso, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7449–7455; c) Y. Yamanoi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9607–9609; Pd (dihydrosilanes): d) Y. Yamanoi, T. Taira, J. Sato, I. Nakamura, H. Nishihara, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4543–4546; Pd (disilanes): e) H. Matsumoto, S. Nagashima, T. Kato, Y. Nagai, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 288–289; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 279–280; f) see ref. [26]; Rh catalyst: g) M. Murata, M. Ishikura, M. Nagata, S. Watanabe, Y. Masuda, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1843–1845; h) Y. Yamanoi, H. Nishihara, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7157–7161; i) M. Murata, H. Yamasaki, T. Ueta,

- [44] a) See, for instance, reference [17c] for problems with protodesilylation; b) we still kept them under an inert-atmosphere at low temperatures ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) to ensure long-term conservation.
- [45] B. M. Trost, M. R. Machacek, Z. T. Ball, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1895–1898.
- [46] Phenylsilanes are extremely stable partners that do not react under fluoride activation. Alternatively, mild (KOTMS) and strong (KOtBu/18-C-6) bases were tested as promoters for the coupling of **8g** and **8'g** with iodide **6** but only protodesilylation to give alkene **13** was achieved; see ref. [38b].
- [47] a) K. Hirabayashi, J. Kawashima, Y. Nishihara, A. Mori, T. Hiyama, *Org. Lett.* **1999**, 1, 299–302; b) K. Hirabayashi, A. Mori, J. Kawashima, M. Suguro, Y. Nishihara, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5342–5349.
- [48] a) S. E. Denmark, R. F. Sweis, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6439–6440; b) S. E. Denmark, R. C. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1243–1245; c) S. E. Denmark, R. C. Smith, W. T. Chang, *Tetrahedron* **2011**, 67, 4391–4396; see also ref. [14i,j,k].
- [49] Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2719–2722.
- [50] S. E. Denmark, R. F. Sweis, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3771–3774.
- [51] S. E. Denmark, C. S. Regens, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2165–2168.
- [52] Despite the known sensitivity of sulfonates towards basic and nucleophilic reagents, triflate **7** was stable under these conditions for at least 2 h.
- [53] Sequential processes involving silicon-based cross-couplings and their application to the total syntheses of natural products have been recently reviewed: S. E. Denmark, J. H.-C. Liu, *Isr. J. Chem.* **2010**, 50, 577–587.
- [54] a) S. E. Denmark, Z. Wang, *Org. Synth.* **2005**, 81, 54–62, see also reference [28b]; b) Wagner has reported an efficient bimetallic poly-ionic-gel [Rh–Pd] catalyst that effects the same sequential protocol: C. Thiot, M. Schmutz, A. Wagner, C. Mioskowski, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 8971–8978.

Received: October 25, 2011  
Published online: February 28, 2012

# Synthesis of 11-*cis*-Retinoids by Hydrosilylation–Protodesilylation of an 11,12-Didehydro Precursor: Easy Access to 11- and 12-Mono- and 11,12-Dideuteroretinoids

Julián Bergueiro,<sup>[a]</sup> Javier Montenegro,<sup>[b]</sup> Carlos Saá,<sup>[b]</sup> and Susana López<sup>\*[a]</sup>

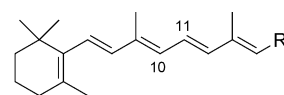
**Abstract:** An expeditious, highly efficient approach to 11-*cis*-retinoids was achieved by semihydrogenation of a readily available 11-yne precursor through a hydrosilylation–protodesilylation protocol. The complete chemo-, regio-, and *syn*-stereoselectivity of the method also allowed direct access to 11- and 12-monodeutero-, and 11,12-dideutero-11-*cis*-retinoids. The analogous *trans* series was not accessible by this route, and was synthesized by means of Hiyama coupling.

**Keywords:** cross-coupling • hydrosilylation • regioselectivity • retinoids • semihydrogenation

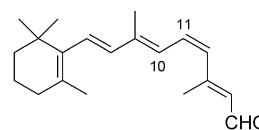
## Introduction

A retinoid is one of a group of natural or synthetic analogues of *trans*-retinol (vitamin A, **1**; Figure 1), many of which have important biological activities of potential therapeutic value.<sup>[1]</sup> Vitamin A itself plays key roles during the development of the embryo and in postnatal life.<sup>[2]</sup> Retinaldehydes act as the chromophores of photoreceptor proteins: 11-*cis*-retinal (**2**) binds to rhodopsin, the light-capturing membrane protein involved in vision,<sup>[3]</sup> and *trans*-retinal (**3**) is the chromophore of the light-harvesting device coupled to the ion pumps of the Halobacteria.<sup>[4]</sup> Retinoic acid (**4**) and 9-*cis*-retinoic acid (**5**) are the natural ligands of the nuclear receptor families RAR and RXR, which function as transcription factors that influence cell proliferation and cell differentiation processes.<sup>[5]</sup> Certain natural or synthetic retinoids have also found application in the treatment of dermatological diseases and some types of cancer.<sup>[6]</sup>

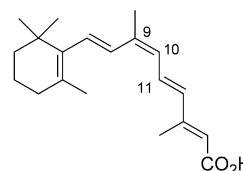
Over the past few decades, a myriad of retinoid analogues, including isotopomers, haloretinoids, hydro- and dehydroretinoids, demethylated and methyl-switched derivatives, analogues with locked conformations and/or configurations, and arotinoids have been synthesized with the aim of further understanding these complex biological processes.<sup>[7]</sup> Among them, retinals enriched in <sup>2</sup>H and <sup>13</sup>C at specific



R = CH<sub>2</sub>OH, vitamin A (*trans*-retinol, **1**)  
R = CHO, *trans*-retinal (**3**)  
R = CO<sub>2</sub>H, *trans*-retinoic acid (**4**)



11-*cis*-retinal (**2**)



9-*cis*-retinoic acid (**5**)

Figure 1. Representative natural retinoids.

sites have allowed the use of noninvasive isotope-sensitive techniques (e.g., resonance Raman, FTIR difference, or solid-state magic-angle-spinning NMR spectroscopies) to gather otherwise unobtainable information about structural and functional details of visual pigments and their photoproducts. Moreover, since isotopic labeling does not change steric and electronic properties, the chemical processes of these proteins can be studied without perturbing their native states at the atomic level.<sup>[8]</sup> For example, as part of a comprehensive study that used retinals with deuterium in the conjugated chain,<sup>[9]</sup> Mathies and Lugtenburg et al. employed [11-D]-, [12-D]-, and [11,12-D<sub>2</sub>]-retinals to carry out a full vibrational analysis of the chromophore of rhodopsin and its first photoproduct bathorhodopsin around C11–C12.

[a] J. Bergueiro, Prof. Dr. S. López  
Departamento de Química Orgánica  
Facultad de Química  
Universidad de Santiago de Compostela  
15782 Santiago de Compostela (Spain)  
Fax: (+34) 981-591-014  
E-mail: susana.lopez.estevez@usc.es

[b] Dr. J. Montenegro, Prof. Dr. C. Saá  
Centro Singular de Investigación en Química Biológica  
y Materiales Moleculares (CIQUS)  
Universidad de Santiago de Compostela (Spain)

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201202260>.

The resonance Raman spectra revealed a relatively large torsional distortion of the polyene chain of bathorhodopsin, with a twisted 11-*trans* structure that is significantly perturbed near C12 by an electrostatic interaction with an opsin residue.<sup>[9c]</sup>

Although a number of efficient, stereocontrolled approaches to retinoids have already been reported,<sup>[7]</sup> with the most recent ones based on metal-catalyzed cross-coupling reactions,<sup>[10]</sup> the search for improved, polyvalent routes to these unstable metabolites is still an exciting synthetic challenge that provides a test of emerging methodologies.

The semihydrogenation of a carbon–carbon triple bond is a particularly valuable reaction in synthetic organic chemistry, and a variety of approaches have been developed that perform this transformation stereoselectively. They include heterogeneous and homogeneous catalytic hydrogenation as well as noncatalytic methods: reduction by diimide or dissolving metals, hydroalumination, or the use of metal-hydride/transition-metal halide combinations.<sup>[11]</sup> Classical hydrogenation with Lindlar catalyst is the easiest way to obtain *cis*-alkenes,<sup>[12]</sup> whereas reduction with Li or Na in liquid ammonia is the traditional method for the synthesis of *trans*-alkenes.<sup>[13]</sup> However, most of these methods failed to achieve reliable stereoselective partial reduction of 11,12-didehydroretinol (**6**)<sup>[14]</sup> as an expeditious means of access to 11-*cis*- and all-*trans*-retinoids. Thus, although Oroschnik<sup>[15]</sup> reported that catalytic semihydrogenation of **6** gave 11-*cis*-retinol (**1**) in moderate yield, Negishi et al.<sup>[10a]</sup> subsequently found that this reaction could not be performed with high selectivity, and Nakanishi and co-workers<sup>[16a]</sup> reported that the Lindlar catalyst gave variable results that depended on the level of catalyst “poisoning”. Other systems such as nickel boride bound to borohydride exchange resin and various homogeneous catalytic systems have also failed to yield the desired 11-*cis*-ene. The only successful method has hitherto been reaction of **6** with Cu/Ag-activated Zn dust in methanol/water, although even this procedure fails to afford total stereoselectivity (yield 85 %, *Z/E* ratio 13:1 at C11).<sup>[16,17]</sup>

Recently, an improved stereoselective partial reduction of internal alkynes has been developed that makes use of hydrosilylation<sup>[18]</sup>–protodesilylation protocols by using a variety of transition-metal complexes. For *syn*-hydrosilylation, platinum and rhodium catalysts are the most frequently employed. For example, Mori and co-workers<sup>[19]</sup> reported the rhodium-catalyzed room-temperature hydrosilylation of internal alkynes with silane reagents that bear heteroatom substituents (e.g.,  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (cod = cyclooctadiene),  $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ , THF); Nakao et al.<sup>[20]</sup> employed the homogeneous platinum catalyst  $[\text{Pt}(\text{dvds})(\text{tBu}_3\text{P})]$  (dvds = divinyltetramethyldisiloxane; Karstedt’s catalyst) to prepare trisubstituted (2-hydroxymethyl)phenylsilanes from symmetrical internal alkynes under very mild conditions (hexane, 0 °C); and Alami used a heterogeneous Pt catalyst ( $\text{PtO}_2$ ) to synthesize (*Z*)-stilbenes from diarylalkynes by means of a one-pot *cis*-hydrosilylation–protodesilylation (*n*-tetrabutylammonium fluoride (TBAF)) sequence, although in this case heat-

ing was necessary.<sup>[21]</sup> Similarly, *anti*-hydrosilylation, though much less common, is selectively performed by several ruthenium-based catalysts. Thus Trost et al.<sup>[22]</sup> has shown that the cationic complex  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$  ( $\text{Cp}^*$  = pentamethylcyclopentadienyl) effects stereoselective *trans* addition of hydrosilanes to internal alkynes with complete regioselectivity for the product with silicon in the more sterically demanding position (subsequent copper-mediated desilylation (CuI, TBAF, THF) cleanly affords the (*E*)-alkenes under mild conditions); and Fürstner et al.<sup>[23]</sup> have employed this same catalyst for chemo- and stereoselective reduction of cycloalkynes to (*E*)-cycloalkenes, although in this case treatment in the dark with AgF in aqueous THF/MeOH was required to avoid isomerization of the olefin during protodesilylation. This method has also proven applicable to conjugated enyne substrates, with hydrosilylation occurring selectively at the triple bond and leaving the preexisting olefin intact,<sup>[24]</sup> although the reactivity of enynes is significantly lower than that of ordinary alkynes and requires the reaction to be conducted in neat silane by using a higher catalyst loading.<sup>[25]</sup>

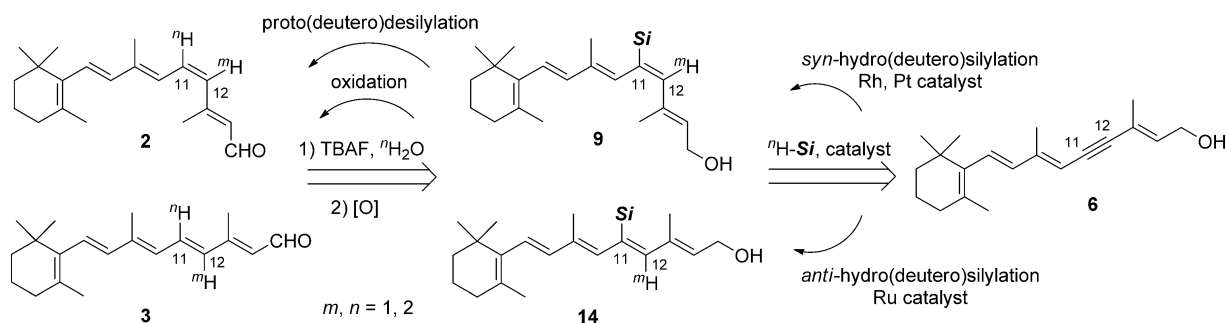
Prompted by the above examples, as part of our ongoing research on the chemistry and biology of natural and synthetic retinoids,<sup>[26]</sup> we decided to revisit the stereoselective partial reduction of the 11-yne retinoid precursor **6** by investigating whether this handy hydrosilylation–protodesilylation strategy would allow us to obtain, at will, either 11-*cis*- or all-*trans*-retinoids. This goal was ambitious, since none of the substrates mentioned in the literature approach **6** in complexity. If achieved, it would constitute the key step in the simplest and most straightforward route to retinoids described to date. It would also provide easy access to retinoid derivatives with structural modifications in positions 11 and/or 12, such as 11- and 12-mono- and 11,12-dideuterated *cis*- and *trans*-retinals.

The retrosynthetic analysis is shown in Scheme 1. Stereodivergent hydrosilylation of 11,12-didehydroretinol (**6**), by using Rh or Pt catalysis for *syn* addition and Ru catalysis for *anti* addition, would lead to the trisubstituted *cis*- and *trans*-vinylsilanes **9** and **14** or their C12 regioisomers.<sup>[27]</sup> Subsequent fluoride-mediated protodesilylation, followed by oxidation of the allylic alcohol, would provide the corresponding *cis*- and *trans*-retinals. Use of deuteriosilanes in the hydrosilylation step and/or deuterated water in the protodesilylation step would afford analogues that would be isotopically labeled at positions 11, 12, or both.

## Results and Discussion

The common precursor **6** was synthesized in high yield by Sonogashira cross-coupling ( $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ , CuI, pyrrolidine, THF, 95 %) of two readily available fragments:<sup>[26c]</sup> trienyl iodide **7** and pentenynol **8**. Some of the catalytic semihydrogenation conditions mentioned above were then screened, in most cases using two different silanes: triethoxysilane, which was envisaged as best suited for further elabo-





Scheme 1. Retrosynthetic analysis.

ration of the product because of its reactivity,<sup>[22d]</sup> and benzyldimethylsilane, which was expected to afford more stable vinylsilanes. The results are summarized in Table 1.

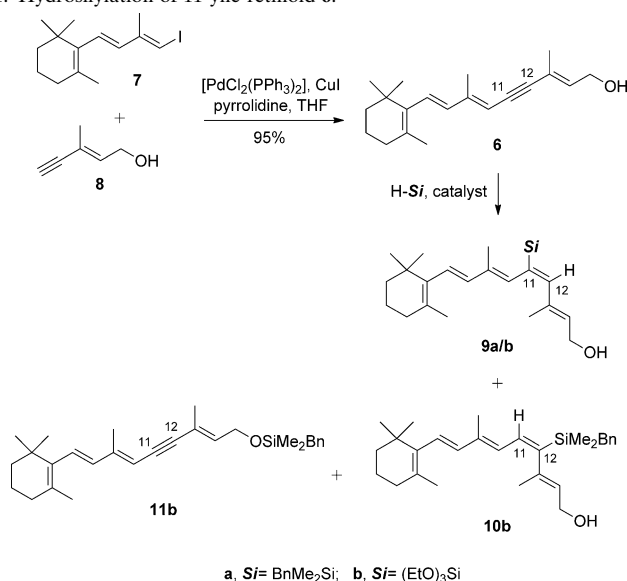
For the *syn* addition, the soluble complex [Pt(dvds)-(tBu<sub>3</sub>P)] was the first catalyst tried, by using conditions successfully employed by our group in the hydrosilylation of terminal enynes.<sup>[26e]</sup> Reaction of **6** with benzyldimethylsilane in the presence of 0.5 mol % of the catalyst in THF at room temperature gave **9b** in an excellent 92 % yield; reaction

with triethoxysilane was by contrast significantly less efficient and gave **9a** in only a moderate 62 % yield. Notably, in both cases the reaction not only generated just a single stereoisomer, but also provided exquisite regioselectivity in favor of the product with the silane on the less-hindered carbon, C11.<sup>[28]</sup> This regiochemistry was deduced from the splitting pattern of the olefinic proton resonances, two singlets at  $\delta=6.00$  and 6.28 ppm in **9b** that corresponded to H10 and H12, respectively. The 11-(*E*) configuration was unequivocally confirmed by NOE interaction between the H10 and Me13 signals.

The results obtained with rhodium catalysts were unexpected (Table 1). Reaction of **6** with the neutral dimer  $[\{\text{RhCl}(\text{cod})\}_2]$  and triethoxysilane in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> did not take place at all, despite this catalyst having been strongly recommended for hydrosilylation when heteroatom-containing silanes are employed;<sup>[19]</sup> after 6 h at RT, only starting material was recovered. Even more surprisingly, when this and other neutral rhodium catalysts were used with benzyldimethylsilane under the same experimental conditions, chemoselectivity was reversed, the major product being not the expected product **9b** but the *O*-silylated compound **11b**, the result of dehydrogenative coupling of the hydrosilane with the alcohol.<sup>[29]</sup> Thus treatment of **6** with benzyldimethylsilane and  $[\{\text{RhCl}(\text{cod})\}_2]$  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> led to a 41 % yield of **9b** and **11b** in 30:70 ratio; and even more remarkably, reaction with  $[\{\text{RhCp}^*\text{Cl}\}_2]$  afforded **11b** as the only product in a practically quantitative 98 % yield (Table 1). This last result, though not useful for our current goal, deserves more thorough investigation because as far as we know it is the first example of complete chemoselectivity for *O*-silylation versus *C*-silylation of an alcohol that bears a triple bond. For instance, in the synthesis of silyl ethers by Ru-catalyzed dehydrogenative coupling of hydrosilanes with alcohols, alkynyl alcohols are hydrosilylated at the triple bond faster than at the oxygen atom, and partial hydrogenation was also observed in the case of olefinic alcohols.<sup>[30]</sup>

With 11-silyl-11-*cis*-retinoids **9** in hand, protodesilylation was carried out by treatment with *n*-tet-

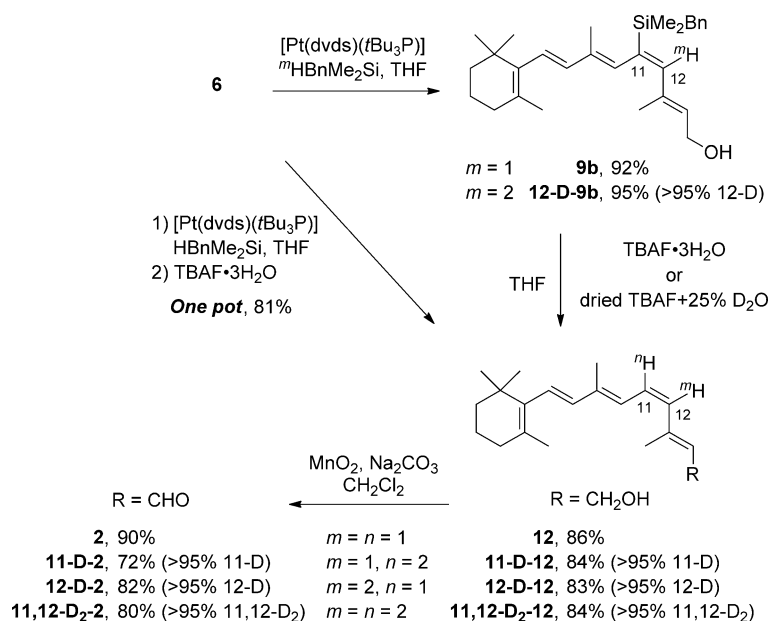
Table 1. Hydrosilylation of 11-yne retinoid **6**.



a, Si= BnMe<sub>2</sub>Si; b, Si= (EtO)<sub>3</sub>Si

Entry	Catalyst	H-Si	Reaction product(s) <sup>[a]</sup>	Total yield [%] (% ratio) <sup>[b]</sup>
1	[Pt(dvds)(tBu <sub>3</sub> P)]	H(EtO) <sub>3</sub> Si	<b>9a</b>	62
2	[Pt(dvds)(tBu <sub>3</sub> P)]	HBnMe <sub>2</sub> Si	<b>9b</b>	92
3	$[\{\text{RhCl}(\text{cod})\}_2]$	H(EtO) <sub>3</sub> Si	<b>6</b>	–
4	$[\{\text{RhCl}(\text{cod})\}_2]$	HBnMe <sub>2</sub> Si	<b>9b/11b</b>	41 (30:70)
5	$[\{\text{RhCp}^*\text{Cl}\}_2]$	HBnMe <sub>2</sub> Si	<b>11b</b>	98
6	Grubbs first-generation	HBnMe <sub>2</sub> Si	<b>9b</b>	56
7	$[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$	H(EtO) <sub>3</sub> Si	<b>9a</b>	32
8	$[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$	HBnMe <sub>2</sub> Si	<b>9b/10b</b>	32 (90:10)
9	$[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$	H(EtO) <sub>3</sub> Si	<b>9a</b>	78
10	$[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$	HBnMe <sub>2</sub> Si	<b>9b/10b</b>	65 (40:60)

[a] Reactions were carried out with H-Si (1.5 equiv) and catalyst ( $5 \times 10^{-3}$  equiv) in THF (Pt) or CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Rh, Ru) for 6 h at RT. [b] Yields and ratios were calculated from isolated products.

Scheme 2. Synthesis of deuterated 11-*cis*-retinoids.

rabutylammonium fluoride, which afforded 11-*cis*-retinol (**12**) in 86% yield (Scheme 2). Although desilylation with TBAF has been reported to require high temperatures<sup>[23]</sup> or activation,<sup>[22]</sup> in our case the reaction ran fast and smoothly under mild conditions (TBAF·3H<sub>2</sub>O, THF, 3 h, RT).

We have also been able to carry out the hydrosilylation–protodesilylation sequence in one pot (**6**, [Pt(dvds)(*t*Bu<sub>3</sub>P)], HBnMe<sub>2</sub>Si, THF, then TBAF·3H<sub>2</sub>O) to obtain **12** in a remarkable 81% yield (Scheme 2).<sup>[31]</sup>

Finally (as regards the *syn*-hydrosilylation), we used the regioselectivity of this reaction to introduce hydrogen isotopes at positions 11 and/or 12. Reaction of **6** with benzyl-deuterodimethylsilane (<sup>2</sup>HBnMe<sub>2</sub>Si)<sup>[32]</sup> and the platinum catalyst in THF for 6 h at RT afforded the 12-deutero-11-silyl-11-*cis*-retinol (**12-D-9b**) in excellent yield (95%), and subsequent protodesilylation under the aforementioned conditions led to 12-deutero-11-*cis*-retinol (**12-D-12**), again in good yield (83%; Scheme 2). <sup>1</sup>H NMR spectroscopy confirmed the location of the isotope and established the extent of deuteration as >95% in both cases, the H12 signal having completely disappeared and the absence of H11,H12 coupling making the signal for H11 simpler ( $\delta = 6.35$  ppm, d,  $J = 12.1$  Hz) than in undeuterated **12** ( $\delta = 6.35$  ppm, t,  $J = 11.8$  Hz).

Deuterodesilylation of **9b** and **12-D-9b** to obtain 11-deutero-11-*cis*-retinol (**11-D-12**) and 11,12-dideutero-11-*cis*-retinol (**11,12-D<sub>2</sub>-12**), respectively, proved much more laborious. Several sets of conditions, including 1) treatment with commercial TBAF·3H<sub>2</sub>O followed by workup with D<sub>2</sub>O, and 2) the use of alternative fluoride sources (AgF, CsF) in deuterated methanol,<sup>[23,33]</sup> led either to decomposition or poor deuterium incorporation (60% according to integration of the corresponding <sup>1</sup>H NMR spectroscopic signals). After considerable experimentation, we found that the use of

dried TBAF + 25% D<sub>2</sub>O<sup>[34]</sup> allowed the deuterodesilylation to run smoothly, in very good yields and with quasi-complete deuterium incorporation (Scheme 2).<sup>[35]</sup> As far as we know, deuterodesilylation reactions with such high levels of deuterium incorporation have not hitherto been reported.<sup>[36]</sup>

Finally, oxidation of the allylic alcohols (MnO<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) afforded 11-*cis*-retinal (**2**) and its 11-, 12-, and 11,12-isotopomers in good yields (Scheme 2).<sup>[37]</sup>

Next, *trans*-hydrosilylation of the 11-yne retinoid **6** to the 11-silyl-11-*trans*-retinoids **14** (or their C12 regiosomers) was attempted under the Ru catalysis conditions described by Trost and co-workers.<sup>[22]</sup>

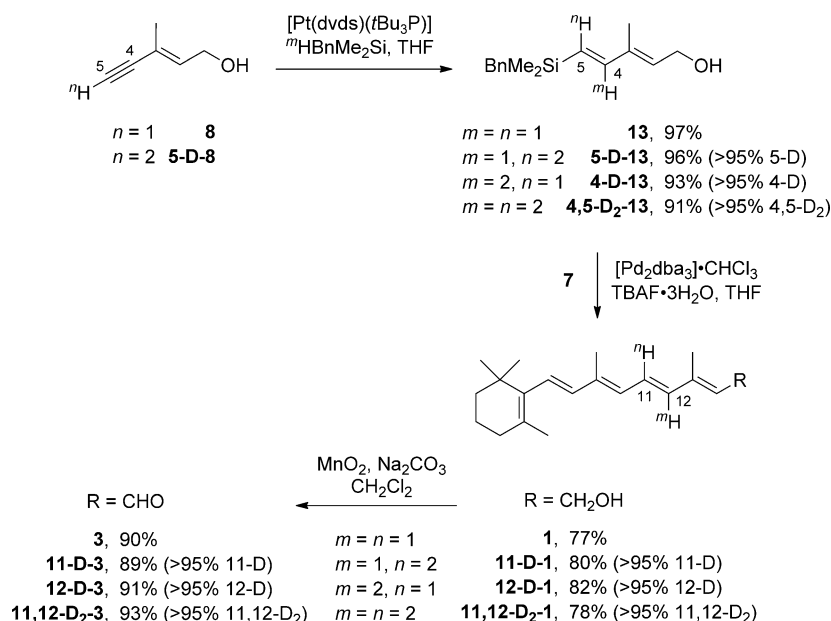
However, only 11-*cis* products that result from *syn* addition to the triple bond were obtained (Table 1). Thus reaction with triethoxysilane in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in the presence of [Cp\**Ru*(MeCN)<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub> afforded **9a** as the only product, albeit in a good 78% yield, and reaction with benzyldimethylsilane led to a 40:60 mixture of **9b** and regioisomer **10b**, in which the silicon is located on the more sterically hindered carbon (65% combined yield). When other ruthenium complexes were screened, including the sterically less demanding [CpRu(MeCN)<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub> and Grubb's carbene catalyst [Cl<sub>2</sub>-(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ru=CHPh], the outcome of the reaction was again discouraging: no *trans*-addition products were achieved, only lower yields of **9a** or **9b**, or mixtures with higher **9b**/**10b** ratios (Table 1).<sup>[38]</sup>

Disappointed by this failure, we eventually prepared the deuterated *trans* series by using our recently described polyvalent approach to retinoids, which employs a Hiyama cross-coupling reaction to construct the central single bond of the polyene framework (Scheme 3).<sup>[26d,e]</sup> Thus hydro- or deuterodesilylation of enyne **8** and its isotopomer **5-D-8** under the same reaction conditions as described above afforded the 4- or 5-mono or 4,5-dideuterated (*E,E*)-5-silyl-pentadienols **13** in very high yields and with complete incorporation of deuterium. Hiyama coupling with trienyl iodide **7** ([Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]·CHCl<sub>3</sub>, TBAF·3H<sub>2</sub>O, THF; dba = dibenzylideneacetone) then gave *trans*-retinols **1**, which were finally oxidized to obtain the 11- or 12-mono or 11,12-dideuterated *trans*-retinals **3**.

## Conclusion

We have developed an expeditious approach to 11-*cis*-retinoids on the basis of efficient, chemoselective net *cis* reduc-





Scheme 3. Synthesis of deuterated all-*trans*-retinoids.

tion of the readily available 11-yne precursor **6** by platinum-catalyzed *syn*-hydrosilylation followed by fluoride-induced protodesilylation. This sequence can be carried out in one pot, and the complete regioselectivity of the hydrosilylation allows selective introduction of deuterium at positions 11, 12, or both.

Application of this technique to the synthesis of other analogues of biological interest (11- and 12-haloretinoids,<sup>[39]</sup> 11- and 12-alkylated retinoids,<sup>[40]</sup> and so on) is in progress and will be reported in due course.

## Experimental Section

All the solutions employed were degassed by bubbling argon for 15 min. Reactions and purification of retinoids were carried out in the absence of light.

**General procedure for hydro- and deuteriosilylation of 11,12-dehydroretinol (**6**):** A solution of 11,12-didehydroretinol (**6**) (1 equiv) in THF was added over a solution of catalyst  $[\text{Pt}(\text{dvds})(t\text{Bu}_3\text{P})]$ ,  $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$ ,  $[\text{Ru}(\text{Cp}^*(\text{MeCN})_3)\text{PF}_6]$  ( $5 \times 10^{-3}$  equiv), and hydro- or deuteriosilane (1.5 equiv) in THF or  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and the resulting mixture was stirred for 6 h. Solvents were removed under vacuum, and the crude was purified by column chromatography (silica gel, 70:30 hexane/AcOEt) to afford silylretinoids **9**, or **10**, and/or 11,12-dehydroretinyl benzyldimethylsilyl ether (**11**) as light yellow oils.

**Synthesis of (11E)-11-benzyldimethylsilylretinol (**9b**), Pt catalyzed:** Following the general procedure, treatment of a solution of  $\text{Pt}(\text{dvds})$  (0.1 M in xylenes, 17  $\mu\text{L}$ ,  $1.76 \times 10^{-3}$  mmol),  $t\text{Bu}_3\text{P}$  (4  $\mu\text{L}$ ,  $1.76 \times 10^{-3}$  mmol), and benzyldimethylsilane (42  $\mu\text{L}$ , 0.264 mmol) in THF (2 mL) with a solution of **6** (50.0 mg, 0.176 mmol) in THF (2 mL) afforded **9b** (70.3 mg, 92%).

**Synthesis of (11E)-11-benzyldimethylsilyl-12-deuteroretinol (**12-D-9b**), Pt catalyzed:** Following the general procedure, treatment of a solution of  $\text{Pt}(\text{dvds})$  (0.1 M in xylenes, 20  $\mu\text{L}$ ,  $2.32 \times 10^{-3}$  mmol),  $t\text{Bu}_3\text{P}$  (5  $\mu\text{L}$ ,  $2.32 \times 10^{-3}$  mmol), and benzyldimethylsilyl-12-deuteriosilane (56  $\mu\text{L}$ , 0.348 mmol) in THF (1.5 mL) with a solution of **6** (66.1 mg, 0.232 mmol) in THF

(1.5 mL) afforded **12-D-9b** (96.1 mg, 95%, >95% **12-D** as determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy).

**General procedure for proto- or deuterodesilylation of retinoids **9b** and **12-D-9b**:** TBAF·3H<sub>2</sub>O or TBAF+25% D<sub>2</sub>O (2 equiv) was added dropwise over a solution of **9b** or **12-D-9b** (1 equiv) in THF, and the mixture was stirred for 3 h. Then H<sub>2</sub>O or D<sub>2</sub>O was added, the reaction was diluted with diethyl ether, then the organic layer was washed with H<sub>2</sub>O and ammonium chloride, and dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (anhydrous). Solvents were removed under vacuum and the crude was purified by column chromatography (silica gel, 70:30 hexane/AcOEt) to afford 11-*cis*-retinols (**12**, **12-D-12**, **11-D-12** or **11,12-D<sub>2</sub>-12**, respectively) as yellow oils.

**Synthesis of 11-*cis*-retinol (**12**):** Following the general procedure, reaction of a solution of **9b** (40 mg,  $9.20 \times 10^{-2}$  mmol) in THF (2 mL) with TBAF·3H<sub>2</sub>O (1.0 M in THF, 184  $\mu\text{L}$ , 0.184 mmol) afforded, after quenching with H<sub>2</sub>O, 11-*cis*-retinol (**12**)

(22.7 mg, 86%). One-pot reaction: benzyldimethylsilane (42  $\mu\text{L}$ , 0.264 mmol) was added dropwise to a solution of  $\text{Pt}(\text{dvds})$  (0.1 M in xylenes, 17  $\mu\text{L}$ ,  $1.76 \times 10^{-3}$  mmol) and  $t\text{Bu}_3\text{P}$  (4  $\mu\text{L}$ ,  $1.76 \times 10^{-3}$  mmol) in THF (2 mL) and the mixture was stirred for 30 min. A solution of **6** (50.0 mg, 0.176 mmol) in THF (2 mL) was then added over 5 min and the reaction mixture was stirred for 30 min. TBAF·3H<sub>2</sub>O (1.0 M in THF, 704  $\mu\text{L}$ , 0.704 mmol) was added and reaction mixture was stirred for 1 h and quenched with H<sub>2</sub>O. The organic layer was diluted with ether, washed with H<sub>2</sub>O and ammonium chloride, and dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (anhydrous). Solvents were removed under vacuum and the crude was purified to afford **12** (40.8 mg, 81%).

**Synthesis of 11-*cis*-11-deuteroretinol (**11-D-12**):** Following the general procedure, reaction of a solution of **9b** (20.0 mg,  $4.60 \times 10^{-2}$  mmol) in THF (1 mL) with TBAF+25% D<sub>2</sub>O (1.0 M in THF, 46  $\mu\text{L}$ ,  $4.60 \times 10^{-2}$  mmol) afforded, after quenching with D<sub>2</sub>O (5 mL), 11-*cis*-11-deuteroretinol (**11-D-12**) (11.1 mg, 84%, >95% **11-D** as determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy).

**Synthesis of 11-*cis*-12-deuteroretinol (**12-D-12**):** Following the general procedure, reaction of a solution of **12-D-9b** (40.0 mg,  $9.18 \times 10^{-2}$  mmol) in THF (2 mL) with TBAF·H<sub>2</sub>O (1.0 M in THF, 185  $\mu\text{L}$ , 0.185 mmol) afforded, after quenching with H<sub>2</sub>O (10 mL), **12-D-12** (21.8 mg, 83%, >95% **12-D** as determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy).

**Synthesis of 11-*cis*-11,12-dideuteroretinol (**11,12-D<sub>2</sub>-12**):** Following the general procedure, reaction of a solution of **12-D-9** (50.0 mg, 0.115 mmol) in THF (2 mL) with TBAF+25% D<sub>2</sub>O (1.0 M in THF, 115  $\mu\text{L}$ , 0.115 mmol) afforded, after quenching with D<sub>2</sub>O (5 mL), 11-*cis*-11,12-dideuteroretinol (**11,12-D<sub>2</sub>-12**) (26.6 mg, 84%, >95% **11,12-D<sub>2</sub>** as determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy).

**General procedure for the synthesis of (2E,4E)-dienylsilanes **13**, **5-D-13**, **4-D-13**, and **4,5-D<sub>2</sub>-13**:** Benzyldimethylsilane or benzyldimethylsilyl-12-deuteriodimethylsilane (1.0–1.5 equiv) was added dropwise to a solution of  $\text{Pt}(\text{dvds})$  (0.1 M in xylenes,  $5 \times 10^{-3}$  equiv) and  $t\text{Bu}_3\text{P}$  ( $5 \times 10^{-3}$  equiv) in THF (3 mL mmol<sup>-1</sup>), and the mixture was stirred for 30 min. A solution of enynol **8** or **5-D-8** (1 equiv) in THF was then added over 10 min and the reaction mixture was stirred for 1–2 h. The solvent was removed under vacuum and the crude was purified by column chromatography (silica gel, 70:30 hexane/AcOEt) to afford (2E,4E)-dienylsilanes **13** as yellow oils.

**Synthesis of (2E,4E)-5-(benzyldimethylsilyl)-3-methylpenta-2,4-dien-1-ol (**13**):** Following the general procedure, reaction of  $\text{Pt}(\text{dvds})$  (0.1 M in xy-

lenes, 50  $\mu\text{L}$ ,  $5 \times 10^{-3}$  mmol),  $t\text{Bu}_3\text{P}$  (1  $\mu\text{L}$ ,  $4 \times 10^{-3}$  mmol), benzyldimethylsilane (229  $\mu\text{L}$ , 1.45 mmol), and **8** (107 mg, 1.11 mmol) in THF (2 mL) afforded compound **13** (284 mg, 97%).

**Synthesis of (2E,4E)-5-(benzyldimethylsilyl)-5-deutero-3-methylpenta-2,4-dien-1-ol (5-D-13):** Following the general procedure, reaction of Pt(dvds) (0.1 M in xylenes, 313  $\mu\text{L}$ ,  $3.13 \times 10^{-2}$  mmol),  $t\text{Bu}_3\text{P}$  (8  $\mu\text{L}$ ,  $3.13 \times 10^{-2}$  mmol), benzyldimethylsilane (744  $\mu\text{L}$ , 4.70 mmol), and **5-D-8** (300 mg, 3.13 mmol) in THF (6 mL) afforded compound **5-D-13** (527 mg, 96%, >95% **5-D** as determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy).

**Synthesis of (2E,4E)-5-(benzyldimethylsilyl)-4-deutero-3-methylpenta-2,4-dien-1-ol (4-D-13):** Following the general procedure, reaction of Pt(dvds) (0.1 M in xylenes, 208  $\mu\text{L}$ ,  $2.08 \times 10^{-2}$  mmol),  $t\text{Bu}_3\text{P}$  (5  $\mu\text{L}$ ,  $2.08 \times 10^{-2}$  mmol), benzyldimethylsilane (494  $\mu\text{L}$ , 3.12 mmol), and **8** (200 mg, 2.08 mmol) in THF (4 mL) afforded compound **4-D-13** (479 mg, 93%, >95% **4-D** as determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy).

**Synthesis of (2E,4E)-5-(benzyldimethylsilyl)-4,5-dideutero-3-methylpenta-2,4-dien-1-ol (4,5-D<sub>2</sub>-13):** Following the general procedure, reaction of Pt(dvds) (0.1 M in xylenes, 313  $\mu\text{L}$ ,  $3.13 \times 10^{-2}$  mmol),  $t\text{Bu}_3\text{P}$  (8  $\mu\text{L}$ ,  $3.13 \times 10^{-2}$  mmol), benzyldimethylsilane (744  $\mu\text{L}$ , 4.70 mmol), and **5-D-8** (300 mg, 3.13 mmol) in THF (6 mL) afforded compound **4,5-D<sub>2</sub>-13** (501 mg, 91%, >95% **4,5-D<sub>2</sub>** as determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy).

**General procedure for the Hiyama cross-coupling of organosilicon compounds 13, 5-D-13, 4-D-13, and 4,5-D<sub>2</sub>-13 with trienyl iodide 7:** TBAF·3H<sub>2</sub>O (1.0 M in THF, 2 equiv) was added dropwise to a solution of dienyl silanes **13**, **5-D-13**, **4-D-13**, or **4,5-D<sub>2</sub>-13** (1.5 equiv) in THF (20 mL mmol<sup>-1</sup>) and the reaction was stirred for 30 min. A solution of trienyl iodide **7** (1 equiv) in THF and [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]-CHCl<sub>3</sub> ( $5 \times 10^{-2}$  equiv) were sequentially added, and the reaction was stirred for 1 h. The mixture was diluted with diethyl ether and filtered through a short pad of silica gel. The solvent was removed under vacuum and the crude was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, 70:30 hexane/AcOEt) to afford the corresponding all-*trans*-retinols (**1**, **11-D-1**, **12-D-1**, **11,12-D<sub>2</sub>-1**) as yellow oils.

**Synthesis of *trans*-retinol (1):** Following the general procedure, treatment of a solution of dienylsilane **13** (31.6 mg,  $9.61 \times 10^{-2}$  mmol) in THF (1 mL) with TBAF·3H<sub>2</sub>O (1.0 M in THF, 128  $\mu\text{L}$ , 0.128 mmol) for 30 min, followed by addition of a solution of iodide **7** (20 mg,  $6.43 \times 10^{-2}$  mmol) in THF (1 mL) and [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]-CHCl<sub>3</sub> (2 mg,  $2.12 \times 10^{-3}$  mmol), afforded compound **1** (18 mg, 77%).

**Synthesis of *trans*-11-deuteroretinol (11-D-1):** Following the general procedure, treatment of a solution of dienylsilane **5-D-13** (117 mg, 0.474 mmol) in THF (1 mL) with TBAF·3H<sub>2</sub>O (1.0 M in THF, 632  $\mu\text{L}$ , 0.633 mmol) for 30 min, followed by addition of a solution of iodide **7** (100 mg, 0.317 mmol) in THF (1 mL) and [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]-CHCl<sub>3</sub> (7.2 mg,  $7.91 \times 10^{-3}$  mmol), afforded compound **11-D-1** (72.7 mg, 80%, >95% **11-D** as determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy).

**Synthesis of *trans*-12-deuteroretinol (12-D-1):** Following the general procedure, treatment of a solution of dienylsilane **4-D-13** (117 mg, 0.474 mmol) in THF (1 mL) with TBAF·3H<sub>2</sub>O (1.0 M in THF, 632  $\mu\text{L}$ , 0.633 mmol) for 30 min, followed by addition of a solution of iodide **7** (100 mg, 0.317 mmol) in THF (1 mL) and [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]-CHCl<sub>3</sub> (7.2 mg,  $7.91 \times 10^{-3}$  mmol), afforded compound **12-D-1** (74.5 mg, 82%, >95% **12-D** as determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy).

**Synthesis of *trans*-11,12-dideuteroretinol (11,12-D<sub>2</sub>-1):** Following the general procedure, treatment of a solution of dienylsilane **4,5-D<sub>2</sub>-13** (170 mg, 0.683 mmol) in THF (1 mL) with TBAF·3H<sub>2</sub>O (1.0 M in THF, 911  $\mu\text{L}$ , 0.911 mmol) for 30 min, followed by addition of a solution of iodide **7** (144 mg, 0.455 mmol) in THF (1 mL) and [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]-CHCl<sub>3</sub> (10.4 mg,  $1.14 \times 10^{-2}$  mmol), afforded compound **11,12-D<sub>2</sub>-1** (103 mg, 78%, >95% **11,12-D<sub>2</sub>** as determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy).

## Acknowledgements

We thank the MICINN (projects CTQ2011-28258 and Consolider Ingenio 2010 (CSD2007-00006)) for financial support. J.B. thanks the Xunta de Galicia and MICINN for predoctoral grants.

- [1] a) *The Retinoids: Biology, Chemistry and Medicine* (Eds.: M. B. Sporn, A. B. Roberts, D. S. Goodman), Raven, New York, **1994**; b) R. Blomhoff, H. K. Blomhoff, *J. Neurobiol.* **2006**, *66*, 606–630.
- [2] a) R. Blomhoff, M. H. Green, T. Berg, K. R. Norum, *Science* **1990**, *250*, 399–404; b) J. L. Napoli in *Encyclopedia of Biological Chemistry, Vol. 4* (Eds.: W. J. Lennarz, D. M. Lane), Elsevier, Oxford, **2004**, pp. 354–359.
- [3] a) K. Palczewski, *Ann. Rev. Biochem.* **2006**, *75*, 743–767; b) K. P. Hofmann, P. Scheerer, P. W. Hildebrand, H. Choe, J. H. Park, M. Heck, O. P. Ernst, *Trends Biochem. Sci.* **2009**, *34*, 540–552; c) S. O. Smith, *Ann. Rev. Biophys.* **2010**, *39*, 309–328; d) J. von Lintig, P. D. Kiser, M. Golczak, K. Palczewski, *Trends Biochem. Sci.* **2010**, *35*, 400–410; e) S. Sekharan, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19052–19055.
- [4] a) J. K. Lanyi, H. Luecke, *Curr. Biol. Curr. Op. Struct. Biol.* **2001**, *11*, 415–419; b) J. K. Lanyi, *Ann. Rev. Physiol.* **2004**, *66*, 665–688; c) J. K. Lanyi, *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* **2006**, *1757*, 1012–1018.
- [5] a) D. J. Mangelsdorf, C. Thummel, M. Beato, P. Herrlich, G. Schütz, K. Umehono, B. Blumberg, P. Kastner, M. Mark, P. Chambon, R. M. Evans, *Cell* **1995**, *83*, 835–839; b) L. Altucci, M. D. Leibowitz, K. M. Ogilvie, A. R. de Lera, H. Gronemeyer, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2007**, *6*, 793–810; c) V. Duong, C. Rochette-Egly, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* **2011**, *1812*, 1023–1031; d) S. Álvarez, W. Bourguet, H. Gronemeyer, Á. R. de Lera, *Expert Opin. Ther. Pat.* **2011**, *21*, 55–63.
- [6] a) L. W. Spruce, J. B. Gale, K. D. Berlin, A. K. Verma, T. R. Breiman, X. Ji, D. van der Helm, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 430–439; b) W. Bollag, E. E. Holdener, *Ann. Oncol.* **1992**, *3*, 513–526; c) D. M. Benbrook, M. M. Madler, L. W. Spruce, P. J. Brickbichler, E. C. Nelson, S. Subramanian, G. M. Weerasekare, J. B. Gale, M. K. Patterson, Jr., B. Wang, W. Wang, S. Lu, T. C. Rowland, P. DiSivestro, C. Lindamood III, D. L. Hill, K. D. Berlin, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3567–3583; d) K. H. Dragnev, J. R. Rigas, E. Dmitrovsky, *Oncologist* **2000**, *5*, 361–368; e) S. J. Freemantle, K. H. Dragnev, E. Dmitrovsky, *J. Natl. Canc. Inst.* **2006**, *98*, 426–427.
- [7] For significant reviews on the synthesis of retinoids, see: a) R. S. H. Liu, A. E. Asato, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1931–1969; b) “*The Synthetic Chemistry of Retinoids*”: M. I. Dawson, P. D. Hobbs, *The Retinoids: Biology, Chemistry and Medicine* (Eds.: M. B. Sporn, A. B. Roberts, D. S. Goodman), Raven, New York, **1994**; c) B. Domínguez, R. Alvarez, Á. R. de Lera, *Org. Prep. Proced. Int.* **2003**, *35*, 239–306; d) J. H. Barnard, J. C. Collings, A. Whiting, S. A. Pryborski, T. B. Marder, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11430–11442; e) R. S. H. Liu, J. Liu, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 512–517.
- [8] a) M. Groesbeek, J. Lugtenburg, *Photochem. Photobiol.* **1992**, *56*, 903–908; b) J. Lugtenburg, *Eur. J. Clin. Nutr.* **1996**, *50*, S17–S20; c) J. Lugtenburg, A. F. L. Creemers, M. A. Verhoeven, A. A. C. van Wijk, P. J. E. Verdegem, M. C. F. Monnee, F. J. H. M. Jansen, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 2245–2251; d) A. V. Struts, G. F. J. Salgado, K. Tanaka, S. Krane, K. Nakanishi, M. Brown, *J. Mol. Biol.* **2007**, *372*, 50–66; e) P. B. S. Dawadi, J. Lugtenburg, *Molecules* **2010**, *15*, 1825–1872.
- [9] a) G. Eyring, B. Curry, R. Mathies, A. Broek, J. Lugtenburg, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5390–5392; b) A. D. Broek, J. Lugtenburg, *Recl. Trav. Chim Pays-Bas* **1980**, *99*, 363–366; c) A. D. Broek, J. Lugtenburg, *Recl. Trav. Chim Pays-Bas* **1982**, *101*, 102–105; d) G. Eyring, B. Curry, A. Broek, J. Lugtenburg, R. Mathies, *Biochemistry* **1982**, *21*, 384–393; e) J. A. Pardo, E. M. M. van den Berg, C. Winkel, J. Lugtenburg, *Recl. Trav. Chim Pays-Bas* **1986**, *105*, 92–98; f) I. Palings, J. A. Pardo, E. van den Berg, C. Winkel, J. Lugtenburg, R. A. Mathies, *Biochemistry* **1987**, *26*, 2544–2556; g) I. Palings,

- E. M. M. van den Berg, J. Lugtenburg, R. A. Mathies, *Biochemistry* **1989**, *28*, 1498–1507; h) H. Deng, D. Manor, G. Weng, P. Rath, Y. Koutalos, T. Ebrey, R. Gebhard, J. Lugtenburg, M. Tsuda, R. H. Callender, *Biochemistry* **1991**, *30*, 4495–4502; i) L. Huang, H. Deng, Y. Koutalos, T. Ebrey, M. Groesbeek, J. Lugtenburg, M. Tsuda, R. H. Callender, *Photochem. Photobiol.* **1997**, *66*, 747–754.
- [10] For pioneering work on the synthesis of vitamin A by Pd-catalyzed cross-coupling reactions, see: a) E. Negishi, Z. Owczarczyk, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6683–6686. Selected papers on the *Negishi reaction*: b) F. Zeng, E. Negishi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 719–722; c) B. H. Lipshutz, G. C. Clososki, W. Chrisman, D. W. Chung, D. B. Ball, J. Howell, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4561–4564; d) E. Negishi, G. Wang, H. Rao, Z. Xu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3151–3182. Selected papers on the *Suzuki reaction*: e) A. Torrado, B. Iglesias, S. López, A. R. de Lera, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2435–2454; f) A. R. de Lera, B. Iglesias, J. Rodríguez, R. Alvarez, S. López, X. Villanueva, E. Padrós, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8220–8231; g) J. Uenishi, R. Kawahama, O. Yonemitsu, A. Wada, M. Ito, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 334–336; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 320–323; h) Y. Pazos, A. R. de Lera, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8287–8290; i) Y. Pazos, B. Iglesias, A. R. de Lera, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8483–8489; j) J. Uenishi, K. Matsui, A. Wada, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3093–3096; k) S. Alvarez, Y. Pazos-Randulfe, H. Khanwalkar, P. Germain, R. Alvarez, H. Gronemeyer, A. R. de Lera, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9719–9728. Selected papers on the *Stille reaction*: l) R. Alvarez, B. Iglesias, S. López, A. R. de Lera, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5659–5662; m) J. Thibonnet, G. Prié, M. Abarbri, A. Duchêne, J.-L. Parraín, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3151–3154; n) B. Domínguez, B. Iglesias, A. R. de Lera, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15071–15098; o) B. Domínguez, Y. Pazos, A. R. de Lera, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5917–5925; p) A. Wada, K. Fukunaga, M. Ito, *Synlett* **2001**, 0800–0802; q) A. Wada, K. Fukunaga, M. Ito, Y. Mizuguchi, K. Nakagawa, T. Okano, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3931–3942; r) A. Wada, N. Matsuura, Y. Mizuguchi, K. Nakagawa, M. Ito, T. Okano, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8471–8481; s) T. Okitsu, K. Iwatsuka, A. Wada, *Chem. Commun.* **2008**, 6330–6332.
- [11] For general references, see: a) S. Siegel in *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 8 (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon, Oxford, **1991**, Chapter 3.1; b) H. Takaya, R. Noyori, *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 8 (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon, Oxford, **1991**, Chapter 3.2; c) D. J. Pasto in *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 8 (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon, Oxford, **1991**, Chapter 3.3.
- [12] a) H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446–450; b) H. Lindlar, R. Dubuis, *Org. Synth. Coll.* **1973**, *5*, 880–883.
- [13] a) L. Brandsma, W. F. Nieuwenhuizen, J. W. Zwikker, U. Mäeorg, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 775–779; b) D. Kaufman, E. Johnson, M. D. Mosher, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5613–5615.
- [14] For previous syntheses, see: H. Hopf, N. Krause, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3323–3326, and also ref. [10a].
- [15] W. Oroshnik, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2651–2652.
- [16] Starting material and/or over-reduction of the conjugated double bonds were also obtained, see: a) B. Borhan, M. L. Souto, J. M. Um, B. Zhou, K. Nakanishi, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1172–1175; b) M. Souto, J. Um, B. Borhan, K. Nakanishi, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2617–2628; c) Y. Fujimoto, J. Ishihara, S. Maki, N. Fujioka, T. Wang, T. Furuta, N. Fishkin, B. Borhan, N. Berova, K. Nakanishi, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4198–4204; d) N. Nesnas, R. R. Rando, K. Nakanishi, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6577–6584.
- [17] When these conditions were used to reduce [9,10-<sup>13</sup>C<sub>2</sub>]-11,12-didehydroretinol to [9,10-<sup>13</sup>C<sub>2</sub>]-11Z-retinol, a *Z/E* ratio at C11 of 3:1 was observed: N. J. McLean, A. Gansmuller, M. Concistre, L. J. Brown, M. H. Levitt, R. C. D. Brown, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8404–8410.
- [18] B. Marciniec in *Hydrosilylation: A Comprehensive Review on Recent Advances*, *Advances in Silicon Science 01* (Ed.: J. Matison), Springer, Poznan, Poland, **2009**.
- [19] T. Sanada, T. Kato, M. Mitani, A. Mori, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 51–54.
- [20] Y. Nakao, H. Imanaka, J. Chen, A. Yada, T. Hiyama, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 585–603.
- [21] A. Giraud, O. Provot, A. Hamzé, J.-D. Brion, M. Alami, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1107–1110.
- [22] a) B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12726–12727; b) B. M. Trost, Z. T. Ball, T. Jöge, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7922–7923; c) B. M. Yrost, Z. T. Ball, T. Jöge, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3537–3540; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3415–3418; d) B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17644–17655.
- [23] a) A. Fürstner, K. Radkowski, *Chem. Commun.* **2002**, 2182–2183; b) F. Lacombe, K. Radkowski, G. Seidel, A. Fürstner, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7315–7324.
- [24] A. Fürstner, M. Bonnekessel, J. T. Blank, K. Radkowski, G. Seidel, F. Lacombe, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8762–8783.
- [25] A stereodivergent hydrosilylation, catalyzed by a cyclopentadienyl-cobalt complex with a pendant phosphane donor, has led to exclusive *syn* addition with triethylsilane and predominant *anti*-stereoselectivity with triethoxysilane. However, only moderate yields were obtained with unsymmetrical internal alkynes, see: L. Yong, K. Kirleis, H. Butchenschön, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 833–836.
- [26] a) S. López, V. Rodríguez, J. Montenegro, C. Saá, R. Alvarez, C. S. López, A. R. de Lera, R. Simón, T. Lazarova, E. Padrós, *ChemBioChem* **2005**, *6*, 2078–2087; b) C. Silva, O. Nieto, S. López, A. R. de Lera, *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 116–123; c) S. López, J. Montenegro, C. Saá, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9572–9581; d) J. Montenegro, J. Bergueiro, C. Saá, S. López, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 141–144; e) J. Bergueiro, J. Montenegro, F. Cambeiro, C. Saá, S. López, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4401–4410.
- [27] We keep *cis* and *trans* terminology to refer to the polyene skeleton, although according to the sequence rules, compounds **9** and **14** are in fact the *E* and the *Z* isomers, respectively.
- [28] Although few cases of regioselectivity in hydrosilylation of unsymmetrical internal alkynes have been reported, Molander et al. found that a branching methyl group  $\alpha$  to the alkyne provided sufficient steric differentiation in the *cis*-selective hydrosilylation of alkynes with phenylsilane when using a organoyttrium complex, see: G. A. Molander, W. H. Retsch, *Organometallics* **1995**, *14*, 4570–4575.
- [29] For a recent example of rhodium-catalyzed dehydrogenative Si-O coupling by using a chiral silane and its application to the kinetic resolution of nitrogen-donor-functionalized alcohols, see: H. F. T. Klare, M. Oestreich, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9496–9499; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9335–9338.
- [30] a) S. V. Maifeld, R. L. Miller, D. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6363–6366; b) S. V. Maifeld, M. N. Tran, D. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 105–108.
- [31] Although Alami et al. reported that removal of an excess amount of silane was necessary for better stereoselectivity (see Ref. [21]), in our case this was not so, because **12** was obtained without detectable isomerization.
- [32] a) J. C. Gilbert, D. H. Giamalva, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2586–2587; b) T. J. Barton, N. Tillman, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6711–6716.
- [33] R. J. Mills, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1565–1568.
- [34] Prepared by drying commercial TBAF·3H<sub>2</sub>O with molecular sieves followed by addition of 25 % w/w D<sub>2</sub>O.
- [35] In the <sup>1</sup>H NMR spectrum of **11-D-12**, the signal for H12 disappears, and H10 and H12 appear as two singlets at  $\delta$  = 5.88 and 6.53 ppm, respectively. In the spectrum of **11,12-D<sub>2</sub>-12**, the signals for H11 and H12 disappear and H10 appears as a singlet at  $\delta$  = 6.53 ppm.
- [36] The occurrence of protodesilylation with no deuterium incorporation even when TBAF·3D<sub>2</sub>O was used has been attributed to a Hoffman-like elimination by abstraction of a proton from tetrabutylammonium cation, with generation of tributyl amine and butene; see: W. M. Segansh, *Development of aryl siloxane cross-coupling technology and its application to the synthesis of colchicine and allocolchicine derivatives*. Ph.D. Dissertation, University of Maryland, College Park, **2005**.

- [37] Reactions and purification of final products were carried out in the absence of light. Purification of the acid-sensitive *cis*-retinoids was carried out by flash chromatography by using neutral alumina as the adsorbent.
- [38] Fürstner et al. reported that this reaction was not rigorously *trans*-selective when applied to 1,3-enynes, having observed appreciable amounts of a *cis* isomer in his total synthesis of myxovirescin A1, see Ref. [24].
- [39] Y. Wang, J. Lugtenburg, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 5100–5110.
- [40] Trost and co-workers have demonstrated that the cross-coupling of sterically hindered trisubstituted benzyldimethylsilanes proceeds well under palladium catalysis: B. M. Trost, M. R. Machacek, Z. T. Ball, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1895–1898.

Received: June 26, 2012  
Published online: September 20, 2012